

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 03 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 28, 29 DE FEBRERO Y 1 DE MARZO DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta No. 21 de 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 MAVIRET

Expediente : 20205469

Radicado : 20211126988 / 20231031471

Fecha : 14/02/2023

Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de glecaprevir, 40 mg de pibrentasvir

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Maviret está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis c (HCV) genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Contraindicaciones

MAVIRET está contraindicado:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C)
- Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona)

Precauciones y Advertencias

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales resultaron en insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV/HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento en el nivel sérico de DNA del HBV.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con infección resuelta por HBV (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir la reaparición de HbsAg. La reactivación del HBV suele ir seguida de pruebas de función hepática anormales, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y/o bilirrubina.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar exámenes de detección del HBV en todos los pacientes. Los pacientes coinfectados con HBV/HCV, incluidos aquellos con infección previa por HBV, tienen riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Efectos potenciales de eliminación del HCV mediante antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase).

Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del HCV, lo que resulta en una mejoría del metabolismo de la glucosa por parte del hígado. En pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han informado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de los DAA del HCV. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

La evaluación de seguridad para MAVIRET en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se derivó de estudios de fase 2 y 3 de registro que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos adultos infectados con el HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

La proporción general de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 0.1% para sujetos que recibieron MAVIRET.

En los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como posiblemente relacionados por el médico del estudio) más frecuentes (que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos) fueron dolor de cabeza y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron dolor de cabeza (13.2%), fatiga (11.4%) y náuseas (7.6%). En los sujetos que recibieron MAVIRET, que experimentaron reacciones adversas, el 80% tuvo una reacción adversa de gravedad leve (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con placebo en comparación con sujetos tratados con MAVIRET. En el estudio controlado con activo, las reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir en comparación con sujetos tratados con MAVIRET.

No hubo diferencias en la seguridad general para los sujetos que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal grave, incluidos sujetos en diálisis.

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o etapa 5, incluidos los sujetos en diálisis) e infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17.3%), fatiga (11.5%), náuseas (8.7%), astenia (6.7%) y dolor de cabeza (5.8%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 55% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa seria. La proporción de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1.9%. Reacciones adversas en sujetos adultos coinfectados con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad general en sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos mono infectados con HCV.

Reacciones adversas en sujetos adultos con trasplante de hígado o riñón Se evaluó la seguridad de MAVIRET en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad general en los receptores de trasplante fue comparable al observado en sujetos en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron MAVIRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 81% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El dos por ciento de los sujetos experimentaron una reacción adversa seria y ningún sujeto suspendió permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en personas que se inyectan drogas (PWID por sus siglas en inglés) y aquellas que reciben tratamiento asistido por medicamentos (MAT por sus siglas en inglés) para el trastorno por consumo de opioides.

La seguridad de MAVIRET en PWID y aquellos en MAT con infección por VHC GT 1-6 se basa en datos de ensayos de Fase 2 y 3 en los que 62 sujetos identificados como actuales / recientes PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables en los últimos 12 meses antes de comenzar con MAVIRET), 959 sujetos identificados como ex PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables más de 12 meses antes de comenzar TRADENAME) y 3282 sujetos informaron que no usaron drogas inyectables (no PWID); 225 sujetos informaron el uso concomitante de MAT para el trastorno por consumo de opioides, y 4098 sujetos informaron que no usaban MAT.

La seguridad general de MAVIRET fue similar entre los sujetos que se autoidentificaron como actuales / recientes PWID, los que fueron PWID y los que no informaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad de MAVIRET también fue similar entre los sujetos que informaron MAT concomitante para el trastorno por uso de opioides y los que no informaron el uso de MAT.

Reacciones adversas en sujetos adolescentes

La seguridad de MAVIRET en adolescentes infectados con HCV GT1-6 se basa en los datos de un estudio de etiqueta abierta de fase 2/3 en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años tratados con MAVIRET durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en estudios clínicos de MAVIRET en adultos.

Elevaciones de bilirrubina en suero

Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior normal (ULN) en el 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Las elevaciones de bilirrubina fueron

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asintomáticas, transitorias y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Las elevaciones de bilirrubina fueron predominantemente indirectas y no se asociaron con elevaciones de ALT.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario: angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Interacciones

Potencial de que MAVIRET afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3^a, CYP1A2 y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1^a1. No se esperan interacciones significativas cuando se coadministra MAVIRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Si MAVIRET se coadministra con un antagonista de la vitamina K, se recomienda una estrecha vigilancia de la INR. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con MAVIRET.

Potencial para que otros medicamentos afecten MAVIRET.

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inhiben la P-gp hepática, BCRP u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras posibles

La Tabla 3 proporciona el efecto de la coadministración de MAVIRET en las concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto de los medicamentos concomitantes en glecaprevir y pibrentasvir (ver CONTRAINDICACIONES para medicamentos que están contraindicados con MAVIRET). Todos los estudios de interacciones medicamentosas fueron realizados en adultos.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en estudios de interacción medicamentosa que pueden requerir alteración de la dosis

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre concentración	Observaciones clínicas
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	La dosis de digoxina debe reducirse en un 50% cuando se coadministre con MAVIRET.
Anticoagulantes:		
Etexilato de dabigatrán	↑ dabigatrán	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Productos que contienen etinil estradiol:		
Medicamentos que contienen etinil estradiol, como anticonceptivos orales combinados	-' glecaprevir -' pibrentasvir	La coadministración de MAVIRET con productos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Agentes antivirales del HIV:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Pravastatina Rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina debe reducirse en un 50% y la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg diarios cuando se coadministre con MAVIRET
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere tratamientos alternativos, como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina > 100 mg por día.
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin efecto. Ver también PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Tablas 6 y 7.		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con MAVIRET

No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra MAVIRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos solo para progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, tolbutamida y valsartán.

Poblaciones especiales

Raza/etnicidad

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función de la raza o el origen étnico.

Sexo/peso

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función del sexo o el peso corporal.

Pacientes pediátricos No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes de 12 años y mayores. Las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las observadas en adultos en los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.

Insuficiencia renal

El AUC de glecaprevir y pibrentasvir aumentó $\leq 56\%$ en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en etapa terminal que no estaban en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis ($\leq 18\%$ de diferencia) en sujetos no infectados con HCV dependientes de diálisis. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observó un AUC 86% mayor de glecaprevir y un 54% mayor de pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

En general, los cambios en las exposiciones de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática

A la dosis clínica, en comparación con sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el AUC de glecaprevir fue 33% mayor en los sujetos con Child-Pugh A, 100% mayor en los sujetos con Child-Pugh B y aumentó a 11 veces en los sujetos con Child-Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en sujetos con Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos con Child-Pugh B y 114% más alta en sujetos con Child-Pugh C.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición de glecaprevir fue aproximadamente el doble y la exposición a pibrentasvir fue similar a los sujetos infectados con HCV no cirróticos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más

Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET en función de la población de pacientes en pacientes mono infectados con HCV y coinfectados con HCV/HIV-1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin insuficiencia renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo.

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con experiencia en tratamiento

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin Cirrosis	Cirrosis
Sin experiencia previa a Inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	12 semanas
Inhibidor de NS5A- Con experiencia en tratamiento GT 1, 2, 4, 5, 6	16 semanas	16 semanas
GT 3 (cualquier experiencia)		
* experiencia con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		
SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir		

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más que pesen al menos 45kg.

Las tabletas de MAVIRET son una combinación de dosis fijas de glecaprevir 100mg y pibrentasvir 40mg.

La dosis oral recomendada de MAVIRET es de 300 mg/120 mg (tres tabletas de glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg) una vez al día consumidas al mismo tiempo con los alimentos

Dosis omitida

Si se olvida una dosis y es:

- Menos de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Más de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Administración en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso los pacientes en diálisis.

Uso pediátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes mayores de 12 años

La seguridad y la efectividad de MAVIRET en pacientes menores de 12 años de edad no se han establecido.

Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. En estudios clínicos de MAVIRET, 328 sujetos tenían 65 años o más y 47 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos geriátricos y más jóvenes.

Pacientes trasplantados de hígado o riñón

MAVIRET puede usarse durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes trasplantados para los que actualmente está indicada una duración de tratamiento más larga que para pacientes no trasplantados (ver Tabla 2 en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022010815 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.3.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de Nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado 20231031471
- Información para Prescribir Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado 20231031471

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 15 de 2022, numeral 3.1.3.1, de la SEM en la cual se recomendó la aprobación de la información farmacológica.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 CANNACTI

Expediente : 20167793
Radicado : 20191153321 / 20231116272
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Blueberries S.A.S

Composición:

Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L.

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Indicaciones

Indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Indicado en el tratamiento coadyuvante en el manejo del dolor neuropático que no ha respondido de forma adecuada a otras terapias farmacológicas instauradas para el manejo de esta patología

Contraindicaciones

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y advertencias

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso. No se recomienda el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de en voluntarios sanos, no se

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, ilusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Cannacti contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Mujeres en edad fértil

Puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos altamente efectivos mientras toman Cannacti. Actualmente se desconoce si puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben usar un método anticonceptivo adicional durante la terapia y durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Cannacti.

La interrupción brusca del tratamiento con Cannacti a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Cannacti.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En vista de esto, se recomienda a los pacientes que observan molestias o ulceraciones en el sitio de aplicación del medicamento que varíen el sitio de aplicación dentro de la boca y no deben continuar rociando sobre la membrana mucosa inflamada o adolorida. La inspección regular de la mucosa oral también se recomienda en la administración a largo plazo. Si se observan lesiones o dolor persistente, se debe interrumpir la medicación hasta que se produzca una resolución completa.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Cannacti en el país de destino.

Reacciones adversas

En el programa clínico con CANNACTI® se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación, se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con CANNACTI®, a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes de ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a < 1/100
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones

Se observó que es un inhibidor reversible de CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que probablemente se lograrán clínicamente. Las investigaciones in vitro también demostraron que tenía el potencial de inhibición dependiente del tiempo del CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Se espera que la velocidad de inactivación de la enzima CYP3A4 sea rápida.

La administración conjunta con otros sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de la concentración plasmática del fármaco concomitante. Se recomienda una revisión del régimen de dosificación de dicha medicación.

Datos del estudio de inducción de CYP in vitro indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD que surgen de las dosis clínicas, podrían ser suficientes para causar la inducción de CYP1A2, 2B6 y CYP3A4 a nivel de ARNm. La coadministración con otros fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas del citocromo P-450 puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de estos otros fármacos, como las cumarinas, las estatinas, los bloqueadores beta y los corticosteroides. Cuando se coadministran sustratos sensibles de CYP, se recomienda revisar su régimen de dosificación.

Enzimas UGT

En un estudio in vitro, se descubrió que inhibe las enzimas UGT1G9 y UGT2B7 en concentraciones que podrían lograrse en lo clínico. Se debe tener cuidado al prescribir con medicamentos concomitantes que se metabolizan únicamente por ambos o cualquiera de estos UGT (por ejemplo, Propofol y ciertos antivirales). Los pacientes con trastornos genéticos de la glucuronidación (por ejemplo, la enfermedad de Gilbert) pueden mostrar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina y deben tratarse con precaución cuando se coadministra Cannacti.

Posibilidad de que se vea afectado por otros medicamentos Los dos componentes principales de Cannacti., delta-9- tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P- 450.

Inhibición de la enzima citocromo P-450

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Cannacti., podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis. El tratamiento concomitante de Cannacti (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento en la C_{max} media de THC del 22% y una AUC media del 32%. La exposición al metabolito 11-OHTHC también aumentó aproximadamente 2.1 veces y 2.5 veces para la C_{max} y el AUC respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su metabolismo posterior. La C_{max} de CBD también aumentó aproximadamente el 40%, pero no hubo un cambio significativo en el AUC. Tampoco se observó ningún cambio significativo en la exposición al 7-OHCBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante menor del CBD, se observó un 6-OH CBD (hasta 2,2 veces según la C_{max} y el AUC). La relevancia clínica de esta interacción fármaco-fármaco no se comprende completamente, sin embargo, se debe tener cuidado al administrar Cannacti con

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inhibidores potentes del CYP2C9, ya que puede provocar un aumento de la exposición al THC, al CBD y a sus metabolitos. Inducción de la enzima citocromo P-450 Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{máx.} y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). Si se considera necesario, se recomienda una titulación cuidadosa, especialmente en las dos semanas posteriores a la detención del inductor.

General Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes. Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Cannacti, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Cannacti con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas. Cannacti puede interactuar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Cannacti, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Cannacti, podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas. **Anticonceptivos hormonales** Se ha observado que Cannacti induce enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores in vitro. Cannacti puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deberían agregar un segundo método de barrera adicional.

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica No se recomienda el su uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en niños y adolescentes con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central y sus resultados con respecto a la eficacia fueron negativos. Los datos se describen en la sección 5.1. **Ancianos** No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes. **Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa** No se dispone de datos con dosis múltiples en sujetos con insuficiencia hepática. Puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin ningún ajuste de dosis. No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de información sobre la posibilidad de acumulación de THC y CBD con dosis crónicas. No hay estudios en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en estas subpoblaciones, los efectos pueden ser exagerados o prolongados. Se recomienda la evaluación clínica frecuente por parte de un médico en estas poblaciones de pacientes

Vía de Administración: Oral

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario

Cannacti sólo debe utilizarse por vía bucal. Cannacti está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Cannacti debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis: Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 4pm y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento: Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada.

La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001060 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3 y Acta No.15 de 2020. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica antes de la entrada en vigencia del Decreto 2106 de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos realizados en el Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3 y oficializados mediante AUTO No. 2023001060 de 23 de febrero de 2023; no presentó evidencia clínica adicional en la indicación propuesta; en consecuencia, la Sala recomienda negar la solicitud de evaluación farmacológica del interesado para la indicación: *“Indicado en el tratamiento coadyuvante en el manejo del dolor neuropático*

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que no ha respondido de forma adecuada a otras terapias farmacológicas instauradas para el manejo de esta patología”.

Asimismo, la Sala recomienda ajustar el inserto e información para prescribir (IPP) al concepto emitido en el Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3, con la indicación aprobada: **“Indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento”.**

Finalmente, la Sala recomienda ajustar así mismo la información farmacológica relacionada con contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación y grupo etario, vía de administración y condición de venta (control especial) de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3.

3.1.4.2 BREZTRI® AEROSPHERE

Expediente : 20255137
Radicado : 20231130299
Fecha : 17/05/2023
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: suspensión para inhalación

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Deterioro de la enfermedad

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de aumentar el tratamiento, como con un curso de corticosteroides orales o un tratamiento con antibióticos si hay una infección.

Transferencia desde la terapia oral

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

Broncoespasmo paradójico

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

No es para uso agudo

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

Efectos cardiovasculares

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

Efectos sistémicos

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

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

Hipopotasemia e hiperglicemia

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Actividad anticolinérgica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Neumonía

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La evaluación de seguridad del programa pivotal para BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 incluyó a 639 pacientes con EPOC en un ensayo sobre la función pulmonar de 24 semanas, y un estudio de extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, y 2.144 pacientes en un ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas. Además, 2.137 pacientes del ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas recibieron BGF MDI 80/7,2/5,0.

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen en forma de tabla de las reacciones adversas

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

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

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

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

Interacciones

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

Medicamentos para la EPOC

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

Interacciones metabólicas

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

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas que afecten a los mecanismos de excreción renal. In vitro, el glicopirronio es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un

aumento limitado de su exposición sistémica total (AUC_{0-t}) del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración concomitante de cimetidina.

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

Hipopotasemia inducida por medicamentos

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

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

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

Poblaciones especiales

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

Vía de administración: Inhalatoria bucal

Dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

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

Dosis olvidadas

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

Población pediátrica:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Edad avanzada:

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

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el prospecto del paciente.

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto paciente e instrucciones de uso Versión 1 Doc ID allegado mediante radicado No. 20231130299
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20231130299

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231130299 se presenta solicitud de nueva asociación a dosis fija de budesonida/glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato, 160/7.2/5.0 microgramos en inhalador presurizado de dosis medida (Breztri® aerosphere) en la indicación *“Tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas y prevenir las exacerbaciones en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)”*. Así mismo, solicita evaluación de inserto para paciente e instrucciones de uso versión 1 doc id, información para prescribir versión clave 1-2021 y plan de gestión de riesgo versión 2 fecha de corte 15 de marzo de 2020 allegados mediante Radicado No. 20231130299.

En la solicitud también presenta respuesta a al Auto No. 2023005870 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.4.1. para trámite Radicado 20211254583. En el mencionado Auto se requirió al interesado para que *“... justifique la posología propuesta, teniendo en cuenta que en el estudio ETHOS no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC entre los dos esquemas posológicos utilizados (BGF 320/14.4/9.6 µg y 160/14.4/9.6 µg). Adicionalmente, se solicita al interesado explicar las razones por las cuales los desenlaces de muerte por cualquier causa fueron numéricamente mayores en el grupo de pacientes que utilizaron el esquema posológico BGF 160/14.4/9.6 µg frente al de 320/14.4/9.6 µg”*.

En su respuesta el interesado argumenta que si bien es cierto que en el estudio soporte principal NCT02465567 (Ethos) no hay diferencias en la variable primaria entre las concentraciones de BGF 320/14.4/9.6 µg y 160/14.4/9.6 µg, es necesario mirar el conjunto de evidencia disponible, señala que los estudios NCT02465567 (Ethos) y NCT02497001 (Kronos) demuestran el efecto favorable de la dosis de BGF 320/14.4/9.6 µg en diversas variables frente a la terapia dual, refiere estudios con terapia dual que demuestran relación dosis respuesta con dosis máximas de budesonide (320 mcg) en terapia dual con formoterol y que está bien establecido que la dosis máxima de budesonide es 320 mcg para disminuir exacerbaciones en pacientes con EPOC. En relación con las diferencias numéricas en muertes entre los grupos que recibieron BGF 320/14.4/9.6 µg vs 160/14.4/9.6 µg en el estudio NCT02465567 (Ethos), informa que las proporciones son muy similares, que no es posible observar algún factor predominante y que la diferencia numérica debe ser observada con cautela por el reducido número de muertes.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior, la Sala considera que sigue siendo incierto el beneficio de administrar BGF 320/14.4/9.6 µg en lugar de BGF 160/14.4/9.6 µg, la evidencia disponible no justifica el uso de las dosis de BGF 320/14.4/9.6 µg y recomienda aprobar la evaluación farmacológica para la concentración BGF 160/14.4/9.6 µg en la indicación *“tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado a dosis media y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada”*.

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: suspensión para inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado a dosis media y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Deterioro de la enfermedad

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

Transferencia desde la terapia oral

Es necesario tener especial cuidado en los pacientes que son transferidos desde los esteroides orales, ya que pueden seguir presentando riesgo de deterioro de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han necesitado tratamiento con corticosteroides en dosis altas o un tratamiento prolongado con la dosis

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

máxima recomendada de corticosteroides inhalados también pueden presentar este riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se ven expuestos a un estrés intenso. Durante los períodos de estrés o ante una cirugía programada, se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos adicionales.

Broncoespasmo paradójico

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

No es para uso agudo

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

Efectos cardiovasculares

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

Efectos sistémicos

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

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

Hipopotasemia e hiperglicemia

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Actividad anticolinérgica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Neumonía

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La evaluación de seguridad del programa pivotal para BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 incluyó a 639 pacientes con EPOC en un ensayo sobre la función pulmonar de 24 semanas, y un estudio de extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, y 2.144 pacientes en un ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas. Además, 2.137 pacientes del ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas recibieron BGF MDI 80/7,2/5,0.

Resumen en forma de tabla de las reacciones adversas

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

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

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

Interacciones

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

Medicamentos para la EPOC

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

Interacciones metabólicas

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

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas que afecten a los mecanismos de excreción renal. In vitro, el glicopirronio es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de su exposición sistémica total

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(AUC_{0-t}) del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración concomitante de cimetidina.

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

Hipopotasemia inducida por medicamentos

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

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

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

Poblaciones especiales

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

Vía de administración: Inhalatoria bucal

Dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

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

Dosis olvidadas

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

Población pediátrica:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Edad avanzada:

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

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el prospecto del paciente.

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma Farmacológica: 16.3.0.0.N20

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

Finalmente, una vez revisada la base de datos, se evidencia que el producto Breztri® aerosphere presenta una solicitud igual, identificada con Radicado No. 20211254583.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 DOLOFEN EXTRAFUERTE

Expediente : 20213007
Radicado : 20211205921 / 20221230064
Fecha : 02/11/2022
Interesado : PROCAPS S.A / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada capsula blanda que contiene 400 mg de ibuprofeno + 250 mg de acetaminofén + 65 mg de cafeína anhidra.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda (contiene una solución de ibuprofeno y dos tabletas recubiertas con acetaminofén + cafeína anhidra).

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos revisar los argumentos expuestos por el Titular en el recurso de reposición con radicado No. 20221230064 , en el sentido de definir si dada la concentración de los principios activos, se permite las indicaciones del producto para el uso "Tratamiento para la migraña" o "Migraña" y establecer nueva posología, dado que en los conceptos emitidos por la Honorable Sala de medicamentos se ha cuestionado en otros productos este uso. Definir en caso de ser necesario si procede el llamado a Revisión de oficio para los productos citados por el titular y similares con registro sanitario, que pueden estar incurriendo en contravención con la normatividad vigente.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición, allegado por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la Sala ratifica que en concordancia con el numeral c) del artículo 78 del Decreto 677 de 1995, no se aceptan como nombres de medicamentos: *“Los que indiquen expresamente la utilización o indicaciones farmacológicas”*; sin embargo, esto no excluye que los interesados puedan reivindicar los usos del medicamento sin contravenir la normativa sobre publicidad. La Sala aclara que la indicación analgésico antipirético incluye como uso, entre otros, el tratamiento de episodios agudos de migraña.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.5.2 AIRTEC® FUMARATO DE FORMOTEROL 12 MCG + PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 MCG POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20252746
Radicado : 20231098048
Fecha : 17/04/2023
Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 12 mcg fumarato de formoterol, 250 mcg propionato de fluticasona

Forma farmacéutica: polvo para inhalación (en cápsula)

Indicaciones:

El medicamento está destinado al tratamiento regular del asma bronquial en adultos mayores de 18 años, si la terapia combinada está indicada con un agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada y un corticosteroide inhalado.:

- en pacientes con control insuficiente de la enfermedad en el contexto de monoterapia continua con corticosteroides inhalados con uso ocasional de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta;
- pacientes con control adecuado de la enfermedad durante la terapia con un corticosteroide inhalado y agonistas beta 2-adrenérgicos;
- como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma bronquial persistente en presencia de indicaciones para el inicio de glucocorticosteroides inhalados para lograr el control de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Esta combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluticasona, el formoterol o cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y Advertencias

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debe controlarse clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

La combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para los que se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre a mano el medicamento que vayan a utilizar para aliviar un ataque agudo de asma.

No se ha estudiado el uso profiláctico de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) en el asma inducida por el ejercicio. Para tal uso, se debe considerar un broncodilatador de acción rápida por separado.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe recordársele a los pacientes que tomen su dosis de mantenimiento de la combinación fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) según lo prescrito, incluso cuando estén asintomáticos. No debe iniciarse el tratamiento con la combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) durante una exacerbación o si el asma empeora de forma significativa o aguda.

Pueden producirse efectos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones durante el tratamiento con Combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona). Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin controlarse empeoran después de iniciar el tratamiento con la combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

La combinación a dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe utilizarse como primer tratamiento para el asma.

Si se requiere un uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces, o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser revisado por su médico lo antes posible, ya que cualquiera de estas situaciones puede indicar un deterioro del control del asma y puede ser necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que debe someterse a una evaluación médica urgente. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. El paciente también debe someterse a una revisión médica cuando la dosis actual de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se debe considerar la posibilidad de administrar terapias adicionales con corticosteroides.

Una vez controlados los síntomas del asma, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de la combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona). Es importante la revisión periódica de los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe utilizarse la dosis más baja eficaz de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona).

El tratamiento con la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe interrumpirse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. El tratamiento debe reducirse bajo la supervisión de un médico.

Una exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias y el tratamiento puede requerir antibióticos apropiados, un aumento de los corticosteroides inhalados y un tratamiento breve con corticosteroides orales. Debe utilizarse un broncodilatador inhalado de acción rápida como medicación de rescate. Como ocurre con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, la combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis quiescente o pacientes con infecciones fúngicas, víricas o de otro tipo de las vías respiratorias. Estas infecciones deben tratarse siempre adecuadamente si se utiliza la combinación a dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La combinación a dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles bajos de potasio sérico, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca grave.

Las dosis elevadas de agonistas β_2 pueden provocar hipopotasemia potencialmente grave. El tratamiento concomitante de agonistas β_2 con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico, por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, puede sumarse a un posible efecto hipopotasémico del agonista β_2 . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma aguda grave, ya que el riesgo asociado puede verse aumentado por la hipoxia, y en otras condiciones en las que aumente la probabilidad de efectos adversos por hipopotasemia. Se recomienda monitorizar los niveles séricos de potasio en estas circunstancias.

Debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes con prolongación existente del intervalo QTc. El propio formoterol puede inducir una prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los agonistas β_2 , deben considerarse controles adicionales de la glucemia en pacientes diabéticos. Debe tenerse cuidado al transferir pacientes a la terapia de combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona), particularmente si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está deteriorada por la terapia previa con esteroides sistémicos.

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, puede producirse un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad respiratoria tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. La combinación de dosis fijas de Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona deben suspenderse inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario. Se pueden notificar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación del paciente a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante largos periodos. Estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, glaucoma de cataratas y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o conductuales que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que la dosis de corticosteroide inhalado se reduzca a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede provocar supresión y crisis suprarrenales aguda. Los niños y adolescentes <16 años que toman dosis elevadas de propionato de fluticasona (normalmente ≥ 1000 microgramos/día) pueden presentar un riesgo especial. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas de presentación suelen ser vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Debe considerarse el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían minimizar la necesidad de corticoides orales, pero los pacientes que se transfieren de corticoides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que en el pasado han necesitado un tratamiento de emergencia con corticosteroides a dosis altas también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de deterioro residual debe tenerse siempre presente en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir estrés, y debe considerarse un tratamiento corticosteroide adecuado. El grado de afectación suprarrenal puede requerir el asesoramiento de un especialista antes de realizar procedimientos electivos. En situaciones de posible alteración de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico hipofisario adrenocortical (HPA) debe controlarse regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos cuando se combina propionato de fluticasona con inhibidores potentes de CYP3A4.

Debe informarse al paciente de que este inhalador combinado de dosis fija es un tratamiento profiláctico y, como tal, para obtener un beneficio óptimo, debe utilizarse con regularidad, aunque esté asintomático.

Dado que las fracciones de fluticasona y formoterol que alcanzan la circulación sistémica se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacciones adversas

Los efectos adversos que se han asociado con la combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) durante el desarrollo clínico se indican en la tabla siguiente ordenados por clase de órgano del sistema. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la clasificación de los efectos indeseables como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan por orden de gravedad decreciente.

Sistema Clase de órgano	Eventos adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Infecciones fúngicas orales Sinusitis	Raros
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperglicemia	Raros
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño incluido insomnio	Poco frecuentes
	Sueños anormales Agitación	Raros
	Hiperactividad psicomotriz, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (predominantemente en niños)	Desconocidos
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea Tremor Mareo	Poco frecuentes
	Disgeusia	Raros
Trastornos oculares	Visión borrosa	Desconocidos
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuentes
	Angina pectoris Taquicardia	Raros
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raros
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Disfonía Irritación de garganta	Poco frecuentes
	Disnea Tos	Raros
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Poco frecuentes
	Prurito	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Edema periférico Astenia	Raro

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, puede producirse un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad respiratoria tras la administración de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. La combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) debe interrumpirse inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

Dado que Combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) contiene tanto propionato de fluticasona como fumarato de formoterol, puede producirse el mismo patrón de efectos indeseables que el notificado para estas sustancias. Los siguientes efectos

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indeseables están asociados con el propionato de fluticasona y el fumarato de formoterol, pero no se han observado durante el desarrollo clínico de la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona): Propionato de fluticasona: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo, urticaria, prurito, angioedema (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden producirse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, contusión, atrofia cutánea y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptación al estrés puede verse afectada. Sin embargo, los efectos sistémicos descritos son mucho menos probables con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede provocar una supresión suprarrenal clínicamente significativa y una crisis suprarrenal aguda. Puede ser necesario administrar corticosteroides sistémicos adicionales durante periodos de estrés (traumatismo, cirugía, infección).

Fumarato de formoterol: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con agonistas β_2 como el formoterol puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona), el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otro cesario. Puede ser necesario interrumpir inmediatamente la combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) e iniciar un tratamiento alternativo del asma si es necesario.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciendo gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

El propionato de fluticasona, un componente individual de la combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona), es un sustrato del CYP 3A4. Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistat) aumente el

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar de forma aguda con los β agonistas, especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista β . Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de un agonista β con diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de la xantina y los glucocorticosteroides pueden sumarse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β .

Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardiaca a los β 2 simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

El propionato de fluticasona, un componente individual de la Combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona), es un sustrato del CYP 3A4. Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistat) aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar de forma aguda con los β agonistas, especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista β . Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de un agonista β con diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de la xantina y los glucocorticosteroides pueden sumarse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β .

Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardiaca a los β 2 simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

El fumarato de formoterol, al igual que otros agonistas β_2 , debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa, y durante el período inmediato de dos semanas tras su interrupción, o con otros fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como antipsicóticos (incluidas las fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si se van a administrar fármacos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben utilizarse con precaución, ya que pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores betaadrenérgicos (β bloqueantes) y el fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto del otro cuando se administran simultáneamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmos graves en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deben ser tratados normalmente con β -bloqueantes y esto incluye los β -bloqueantes utilizados como colirios para el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, en determinadas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis tras un infarto de miocardio, puede que no existan alternativas aceptables al uso de β -bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, podría considerarse el uso de betabloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No existen datos disponibles para el uso de Formoterol fumarato + fluticasona propionato para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario

Adultos mayores de 18 años

La dosis recomendada para adultos de Fumarato de formoterol 12 mcg + propionato de fluticasona 250 mcg es una formulación combinada de dosis fija en forma de cápsula para inhalador en polvo, para administrar 1 inhalación dos veces al día.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se dispone de datos para su uso en niños
Se recomienda su uso en adultos a partir de 18 años.

Método de administración:

Para uso por inhalación, el paciente debe ser instruido en el uso correcto del inhalador por un médico u otro profesional sanitario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01 Mayo 20211 allegado mediante radicado No. 20231098048
- Información para Prescribir Versión 01 Mayo 20211 allegado mediante radicado No. 20231098048

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto e información para prescribir (IPP) versión de mayo 2021 allegados mediante Radicado No. 20231098048, para el producto AIRTEC®, principios activos fumarato de formoterol 12 mcg + propionato de fluticasona 250 mcg polvo para inhalación, en las indicaciones: ***“El medicamento está destinado al tratamiento regular del asma bronquial en adultos mayores de 18 años, si la terapia combinada está indicada con un agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada y un corticosteroide inhalado:***

•en pacientes con control insuficiente de la enfermedad en el contexto de monoterapia continua con corticosteroides inhalados con uso ocasional de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta;

•pacientes con control adecuado de la enfermedad durante la terapia con un corticosteroide inhalado y agonistas beta 2-adrenérgicos;

•como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma bronquial persistente en presencia de indicaciones para el inicio de glucocorticosteroides inhalados para lograr el control de la enfermedad”.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allegan el estudio clínico GPL/CT/2017/006/III versión 1.0 de 08/11/2021: Estudio fase III, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación fija de formoterol fumarato 12 mcg y propionato de fluticasona 250 mcg formulado como cápsulas de polvo para inhalación frente a Seretide® Multidisk (salmeterol 50 mcg y propionato de fluticasona 250 mcg, producto registrado en Rusia) en sujetos con asma bronquial moderada y grave.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un total de 273 sujetos fueron inscritos en el estudio; de ellos, 260 fueron asignados al azar (130 sujetos recibieron el fármaco del estudio y 130 sujetos el comparador). 258 sujetos fueron objeto de un análisis completo, 1 paciente abandonó por negarse a participar en el estudio y 1 paciente abandonó debido a un acontecimiento adverso grave no emergente del tratamiento. El criterio de valoración primario fue el cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo - FEV1 desde el valor basal hasta la semana 12, utilizando un modelo de Análisis de Varianza de Medidas Repetidas (ANOVA) de modelo mixto y el seguimiento total de cada paciente del estudio fue de aproximadamente 15 semanas y 3 días.

La media del FEV1 al inicio del estudio fue de $1,938 \pm 0,621$ en el grupo de formoterol/fluticasona y de $1,922 \pm 0,589$ en el grupo de Seretide® Multidisk. La media del FEV1 en el grupo del fármaco de prueba cambió de la siguiente manera $0,2521 \pm 0,04566$ [IC del 95%: 0,1624 a 0,3419], p (dentro del grupo) = $<,0001$ y en el grupo de comparación $0,2197 \pm 0,04469$ [IC del 95%: 0,1317 a 0,3077, p (dentro del grupo) = $<,0001$]. La diferencia entre grupos fue de $0,03209 \pm 0,05114$ [IC 95%: 0,06917 a 0,1334], p = 0,5331. Los cambios entre grupos ascendieron a $0,03209 \pm 0,05141$ [IC del 97,5%: -0,06917- Infity], $<,0001$. Dado que el límite inferior del IC del 95% (-69 ml) de la diferencia entre los brazos de prueba y de referencia fue superior a -200 ml (margen de no inferioridad), se rechazó la hipótesis nula (LSM: 0,032 L, IC del 95%: [-0,069 a 0,133], $p < 0,0001$), y se demostró que formoterol/fluticasona no era inferior a Seretide® Multidisk.

Durante el estudio, se encontraron 150 eventos adversos (EA) en 69 (26,54%) pacientes, 91 casos en 36 (27,69%) pacientes en el grupo de formoterol/fluticasona y 59 EA en 33 (25,38%) pacientes en el grupo de Seretide® Multidisk ($p=0,779$). Se detectaron acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) en 68 (26,15%) pacientes (140 EA) dentro del estudio, incluidos 81 casos en 35 (26,92%) pacientes del grupo formoterol/fluticasona y 59 casos en 33 (25,38%) pacientes del grupo Seretide® Multidisk ($p=0,888$). Durante el estudio, se registraron 2 eventos adversos series (EAS) en 2 pacientes (0,77%), un EAS por grupo durante el tratamiento (neumonía polisegmentaria bilateral causada por COVID-19 en el grupo de formoterol/fluticasona y otitis media izquierda aguda, no purulenta en el grupo Seretide® Multidisk) y no estaban relacionados con el fármaco del estudio. El criterio de gravedad fue la hospitalización y ambos eventos se resolvieron.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene 12 mcg fumarato de formoterol + 250 mcg propionato de fluticasona

Forma farmacéutica: polvo para inhalación (en cápsula)

Indicaciones:

El medicamento está destinado al tratamiento regular del asma bronquial en adultos mayores de 18 años, si la terapia combinada está indicada con un agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada y un corticosteroide inhalado:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- en pacientes con control insuficiente de la enfermedad en el contexto de monoterapia continua con corticosteroides inhalados con uso ocasional de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta;
- pacientes con control adecuado de la enfermedad durante la terapia con un corticosteroide inhalado y agonistas beta 2-adrenérgicos;
- como terapia inicial de mantenimiento en pacientes con asma bronquial persistente en presencia de indicaciones para el inicio de glucocorticosteroides inhalados para lograr el control de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Esta combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluticasona, el formoterol o cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y Advertencias

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debe controlarse clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

La combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para los que se requiere un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre a mano el medicamento que vayan a utilizar para aliviar un ataque agudo de asma.

No se ha estudiado el uso profiláctico de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) en el asma inducida por el ejercicio. Para tal uso, se debe considerar un broncodilatador de acción rápida por separado.

Debe recordársele a los pacientes que tomen su dosis de mantenimiento de la combinación fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) según lo prescrito, incluso cuando estén asintomáticos. No debe iniciarse el tratamiento con la combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) durante una exacerbación o si el asma empeora de forma significativa o aguda.

Pueden producirse efectos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones durante el tratamiento con Combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona). Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin controlarse empeoran después de iniciar el tratamiento con la combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

La combinación a dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe utilizarse como primer tratamiento para el asma.

Si se requiere un uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces, o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser revisado por su médico lo antes posible, ya que cualquiera de estas situaciones puede indicar un deterioro del control del asma y puede ser necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que debe someterse a una evaluación médica urgente. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. El paciente también debe someterse a una revisión médica cuando la dosis actual de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se debe considerar la posibilidad de administrar terapias adicionales con corticosteroides.

Una vez controlados los síntomas del asma, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de la combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona). Es importante la revisión periódica de los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe utilizarse la dosis más baja eficaz de la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona).

El tratamiento con la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) no debe interrumpirse bruscamente en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. El tratamiento debe reducirse bajo la supervisión de un médico.

Una exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias y el tratamiento puede requerir antibióticos apropiados, un aumento de los corticosteroides inhalados y un tratamiento breve con corticosteroides orales. Debe utilizarse un broncodilatador inhalado de acción rápida como medicación de rescate. Como ocurre con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, la combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis quiescente o pacientes con infecciones fúngicas, víricas o de otro tipo de las vías respiratorias. Estas infecciones deben tratarse siempre adecuadamente si se utiliza la combinación a dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

La combinación a dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles bajos de potasio sérico, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca grave.

Las dosis elevadas de agonistas β_2 pueden provocar hipopotasemia potencialmente grave. El tratamiento concomitante de agonistas β_2 con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico, por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, puede sumarse a un posible efecto hipopotasémico del agonista β_2 . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma aguda grave, ya que el riesgo asociado puede

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

verse aumentado por la hipoxia, y en otras condiciones en las que aumente la probabilidad de efectos adversos por hipopotasemia. Se recomienda monitorizar los niveles séricos de potasio en estas circunstancias.

Debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes con prolongación existente del intervalo QTc. El propio formoterol puede inducir una prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los agonistas β_2 , deben considerarse controles adicionales de la glucemia en pacientes diabéticos. Debe tenerse cuidado al transferir pacientes a la terapia de combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona), particularmente si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está deteriorada por la terapia previa con esteroides sistémicos.

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, puede producirse un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad respiratoria tras la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. La combinación de dosis fijas de Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona deben suspenderse inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario. Se pueden notificar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación del paciente a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante largos periodos. Estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, glaucoma de cataratas y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o conductuales que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que la dosis de corticosteroide inhalado se reduzca a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma.

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede provocar supresión y crisis suprarrenales aguda. Los niños y adolescentes <16 años que toman dosis elevadas de propionato de fluticasona (normalmente ≥ 1000 microgramos/día) pueden presentar un riesgo especial. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas de presentación suelen ser vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y convulsiones. Debe considerarse el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían minimizar la necesidad de corticoides orales, pero los pacientes que se transfieren de corticoides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que en el pasado han necesitado un tratamiento de emergencia con corticosteroides a dosis altas también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de deterioro residual debe tenerse siempre presente en situaciones de emergencia y electivas que puedan producir estrés, y debe considerarse un tratamiento corticosteroide adecuado. El grado de afectación suprarrenal puede requerir el asesoramiento de un especialista antes de realizar procedimientos electivos. En situaciones de posible alteración de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico hipofisario adrenocortical (HPA) debe controlarse regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos cuando se combina propionato de fluticasona con inhibidores potentes de CYP3A4.

Debe informarse al paciente de que este inhalador combinado de dosis fija es un tratamiento profiláctico y, como tal, para obtener un beneficio óptimo, debe utilizarse con regularidad, aunque esté asintomático.

Dado que las fracciones de fluticasona y formoterol que alcanzan la circulación sistémica se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacciones adversas

Los efectos adversos que se han asociado con la combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) durante el desarrollo clínico se indican en la tabla siguiente ordenados por clase de órgano del sistema. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la clasificación de los efectos indeseables como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan por orden de gravedad decreciente.

Sistema Clase de órgano	Eventos adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Infecciones fúngicas orales Sinusitis	Raros
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperglicemia	Raros
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño incluido insomnio	Poco frecuentes
	Sueños anormales Agitación	Raros
	Hiperactividad psicomotriz, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (predominantemente en niños)	Desconocidos
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea Tremor Mareo	Poco frecuentes
	Disgeusia	Raros
Trastornos oculares	Visión borrosa	Desconocidos
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuentes
	Angina pectoris Taquicardia	Raros
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raros
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Disfonía Irritación de garganta	Poco frecuentes
	Disnea Tos	Raros
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	Poco frecuentes
	Prurito	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Edema periférico Astenia	Raro

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, puede producirse un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la dificultad respiratoria tras la administración de la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. La combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) debe interrumpirse inmediatamente, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo si es necesario.

Dado que Combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) contiene tanto propionato de fluticasona como fumarato de formoterol, puede producirse el mismo patrón de efectos indeseables que el notificado para estas sustancias. Los

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

siguientes efectos indeseables están asociados con el propionato de fluticasona y el fumarato de formoterol, pero no se han observado durante el desarrollo clínico de la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona):
Propionato de fluticasona: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo, urticaria, prurito, angioedema (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden producirse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, contusión, atrofia cutánea y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptación al estrés puede verse afectada. Sin embargo, los efectos sistémicos descritos son mucho menos probables con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede provocar una supresión suprarrenal clínicamente significativa y una crisis suprarrenal aguda. Puede ser necesario administrar corticosteroides sistémicos adicionales durante periodos de estrés (traumatismo, cirugía, infección).

Fumarato de formoterol: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con agonistas β_2 como el formoterol puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona), el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos según sea necesario. Puede ser necesario interrumpir inmediatamente la combinación de dosis fijas (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona) e iniciar un tratamiento alternativo del asma si es necesario.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciendo gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con la combinación de dosis fija (Fumarato de Formoterol y Propionato de Fluticasona).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hay datos limitados sobre el uso de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, administrados solos o juntos, pero administrados con inhaladores separados, o sobre el uso de esta combinación de dosis fija, combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se recomienda la administración de una combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) durante el embarazo y solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Si este es el caso, entonces se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Debido al potencial de interferencia del agonista β con la contractilidad uterina, el uso de la combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) para el tratamiento del asma durante el trabajo de parto debe restringirse a aquellas pacientes en las que el beneficio supere los riesgos.

Lactancia

No se sabe si el propionato de fluticasona o el fumarato de formoterol se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia de combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos sobre la fertilidad tras la administración de una combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona). En estudios con animales, no se han observado efectos sobre la fertilidad tras la administración de los principios activos individuales a dosis clínicamente relevantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La combinación de dosis fijas (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis

No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre sobredosis con combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona); sin embargo, a continuación, se proporcionan datos sobre sobredosis con ambos componentes individuales:

Fumarato de formoterol:

Una sobredosis de formoterol probablemente conduciría a una exageración de los efectos típicos de los agonistas β_2 ; en cuyo caso pueden ocurrir las siguientes experiencias adversas: angina, hipertensión o hipotensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia, intervalo QTc prolongado, dolor de cabeza, temblor, nerviosismo, calambres musculares, sequedad de boca, insomnio, fatiga, malestar general, convulsiones, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia, náuseas y vómitos.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento de la sobredosis de formoterol consiste en la interrupción del medicamento junto con el establecimiento de una terapia sintomática y/o de apoyo adecuada. Se puede considerar el uso juicioso de bloqueadores de los receptores β cardioselectivos, teniendo en cuenta que dicha medicación puede inducir broncoespasmo. No hay evidencia suficiente para determinar si la diálisis es beneficiosa en casos de sobredosis de formoterol. Se recomienda monitorización cardíaca.

Si la terapia de combinación de dosis fija (fumarato de formoterol y propionato de fluticasona) tiene que suspenderse debido a una sobredosis del componente agonista β del fármaco, se debe considerar la provisión de una terapia de esteroides de reemplazo adecuada. Los niveles séricos de potasio deben controlarse ya que puede producirse hipopotasemia. Se debe considerar el reemplazo de potasio.

Propionato de fluticasona:

La sobredosis aguda con propionato de fluticasona no suele constituir un problema clínico. El único efecto dañino después de la inhalación de una gran cantidad de la droga durante un período corto es la supresión de la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA).

La función del eje HPA generalmente se recupera en unos pocos días, según lo verifican las mediciones de cortisol en plasma. El tratamiento con el corticosteroide inhalado debe continuarse a la dosis recomendada para controlar el asma.

Hay informes de casos raros de crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que toman dosis altas de propionato de fluticasona: (típicamente ≥ 1000 microgramos/día) pueden tener un riesgo particular. Los síntomas de presentación pueden ser vagos (anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos e hipotensión).

Los síntomas típicos de una crisis suprarrenal son disminución del nivel de conciencia, hipoglucemia y/o convulsiones.

Tras el uso crónico de dosis muy altas, puede producirse un grado de atrofia de la corteza suprarrenal y supresión del eje HPA. Puede ser necesaria la monitorización de la reserva suprarrenal. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

En el manejo de la sobredosis crónica, pueden requerirse corticoides orales o sistémicos en situaciones de estrés. Todos los pacientes que se consideren con sobredosis crónica deben ser tratados como si fueran esteroides dependientes con una dosis de mantenimiento adecuada de un corticosteroide sistémico. Una vez estabilizado, se debe continuar el tratamiento con un corticosteroide inhalado a la dosis recomendada para el control de los síntomas.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

El propionato de fluticasona, un componente individual de la Combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona), es un sustrato del CYP 3A4. Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistat) aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar de forma aguda con los β agonistas, especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista β . Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de un agonista β con diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de la xantina y los glucocorticosteroides pueden sumarse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β .

Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardíaca a los β_2 simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con la combinación de dosis fija (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona).

El propionato de fluticasona, un componente individual de la Combinación de dosis fijas (Fumarato de formoterol y propionato de fluticasona), es un sustrato del CYP 3A4. Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistat) aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar de forma aguda con los β agonistas, especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista β . Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de un agonista β con diuréticos no ahorradores de potasio. Los derivados de la xantina y los glucocorticosteroides pueden sumarse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β .

Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardíaca a los β_2 simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos agentes con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos β adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

El fumarato de formoterol, al igual que otros agonistas β_2 , debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa, y durante el período inmediato de dos semanas tras su interrupción, o con otros fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como antipsicóticos (incluidas las fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si se van a administrar fármacos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben utilizarse con precaución, ya que pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores betaadrenérgicos (β bloqueantes) y el fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto del otro cuando se administran simultáneamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmos graves en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deben ser tratados normalmente con β -bloqueantes y esto incluye los β -bloqueantes utilizados como colirios para el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, en determinadas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis tras un infarto de miocardio, puede que no existan alternativas aceptables al uso de β -bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, podría considerarse el uso de betabloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No existen datos disponibles para el uso de Formoterol fumarato + fluticasona propionato para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos mayores de 18 años

La dosis recomendada para adultos de Fumarato de formoterol 12mcg + propionato de fluticasona 250 mcg es una formulación combinada de dosis fija en forma de cápsula para inhalador en polvo, para administrar 1 inhalación dos veces al día.

No se dispone de datos para su uso en niños

Se recomienda su uso en adultos a partir de 18 años.

Método de administración:

Para uso por inhalación, el paciente debe ser instruido en el uso correcto del inhalador por un médico u otro profesional sanitario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.2.0.0.N10

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

3.1.5.3 MIDEXEL® 5

Expediente : 20253089
Radicado : 20231102351
Fecha : 21/04/2023
Interesado : EXELTIS S.A.S

Composición:

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 1 mL (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Midazolam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardíaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas. Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.

Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis, esto es esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Muy raras: $< 1/10.000$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardiacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardiaca**, hipotensión**, vasodilatación**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

****Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.**

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos

El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos

Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa para el VIH

La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar.

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol.

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, midazolam, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos.

Insuficiencia hepática

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática

Midixel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

Estudios han demostrado dosis seguras a 0.3 mg/kg peso.

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación: Intervalo de edad	Dosis
3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva recurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20231102351

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.5.4 CALQUENCE® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20254570
Radicado : 20231123165
Fecha : 10/05/2023
Interesado : ARAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acalabrutinib maleato equivalente a 100 mg de acalabrutinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

CALQUENCE está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos graves, incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con monoterapia. Se produjeron hemorragias importantes (grado 3 o eventos hemorrágicos superiores, graves o cualquier evento del sistema nervioso central) en el 3.6% de los pacientes, con muertes en el 0.1% de los pacientes. En general, se produjeron episodios hemorrágicos, incluidos hematomas y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El mecanismo de los eventos de sangrado no se comprende bien.

Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Tenga cuidado con los agentes antitrombóticos y considere un control adicional para detectar signos de sangrado cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Considere el beneficio-riesgo de retener CALQUENCE durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 18% de estos pacientes. La infección de grado 3 o superior notificada con más frecuencia fue la neumonía. Se han producido infecciones debidas a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Considere la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Supervise a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.

Citopenias

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjeron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, que incluyen neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%), según mediciones de laboratorio, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia.

Supervise los hemogramas completos según corresponda desde el punto de vista médico.

Segundas neoplasias malignas primarias

Las segundas neoplasias malignas primarias, incluidos los cánceres diferentes a los de la piel, ocurrieron en el 12% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que se presentó en el 7% de los pacientes. Monitoree a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel.

Fibrilación auricular

En pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se produjo fibrilación/aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile los síntomas (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y aleteo auricular y obtenga un ECG según corresponda.

Reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos combinados de 1040 pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben monoterapia con acalabrutinib.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) de cualquier grado más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron acalabrutinib fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga y erupción cutánea.

Las reacciones adversas al medicamento de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17.6%), neutropenia (14.2%) y anemia (7.8%).

Se informaron reducciones de dosis debido a eventos adversos en el 4.2% de los pacientes. La interrupción debido a eventos adversos se informó en el 9.3% de los pacientes. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98.7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron monoterapia con CALQUENCE como tratamiento para neoplasias malignas hematológicas. La mediana de duración del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 24.6 meses.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy común ($\geq 1/10$); común ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento* de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con monoterapia con acalabrutinib (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia del Grado CTCAE ≥ 3 [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia [‡]	Muy común (16.2%)	14%
	Neutropenia	Muy común (15.7%)	14%
	Anemia	Muy común (13.8%)	8%
	Trombocitopenia	Común (8.9%)	4.8%
Trastornos cardiacos	Fibrilación/aleteo auricular [‡]	Común (4.4%)	1.3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy común (37.8%)	1.1%
	Mareo	Muy común (13.4%)	0.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Común (7%)	0.3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común (36.7%)	2.6%
	Náuseas	Muy común (21.7%)	1.2%
	Estreñimiento	Muy común (14.5%)	0.1%
	Dolor abdominal [‡]	Muy común (12.5%)	1%
	Vómitos	Muy común (13.3%)	0.9%
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	Muy común (21.3%)	2%
	Astenia	Común (5.3%)	0.8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral [‡]	Poco común (0.5%)	0.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común (19.1%)	0.7%
	Dolor musculoesquelético [‡]	Muy común (33.1%)	1.5%
Infecciones e Infestaciones	Infección [‡]	Muy común (66.7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda malignidad primaria [‡]	Muy común (12.2%)	4.1%
	SPM excluyendo piel no melanoma [‡]	Común (6.5%)	3.8%
	Neoplasia maligna de la piel no melanoma [‡]	Común (6.6%)	0.5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones [‡]	Muy común (34.1%)	-
	Sarpullido [‡]	Muy común (20.3%)	0.6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/hematoma [‡]	Muy común (12.6%)	1.8%

*Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

‡Incluye término ADR múltiple

± Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos en el brazo de acalabrutinib en el estudio ASCEND

Tabla 4. Anomalías hematológicas emergentes reportadas por laboratorio en el tratamiento con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy común (41.8%)	20.7%
	Disminución de hemoglobina	Muy común (42.6%)	10.1%
	Disminución de plaquetas	Muy común (31.1%)	6.9%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 1040 pacientes en ensayos clínicos de monoterapia con CALQUENCE, el 41 % tenía más de 65 años y menos de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años y menores.

Interacciones

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en 3.7 y 5.1 veces en pacientes sanos (N=17), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con inhibidores fuertes, moderados y débiles de CYP3A no muestran cambios significativos en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores CYP3A

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) redujo la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77% en pacientes sanos (N=24), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución del 21-51% en el AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución del 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite la hierba de San Juan, que puede disminuir de forma impredecible las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. Si no se puede evitar un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos).

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por CALQUENCE

Sustratos CYP3A

Según los datos in vitro y el modelo PBPK, no se espera interacción con los sustratos de CYP en las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP administrados conjuntamente (p. ej., metotrexato) mediante la inhibición de BCRP intestinal.

ACP-5862 puede aumentar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (p. ej., metformina) mediante la inhibición de MATE1.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En pacientes sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La Cmax resultante disminuyó en un 54% y la Tmax se retrasó de 1 a 2 horas.

Poblaciones Especiales

Ancianos

De los 1040 pacientes en ensayos clínicos de monoterapia con CALQUENCE, el 41 % tenía más de 65 años y menos de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes \geq 65 años y menores.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

El tratamiento con CALQUENCE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE para el tratamiento de la CLL es de 100 mg (1 tableta) dos veces al día, ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab. (Para detalles del régimen de combinación, ver sección 5.1).

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis olvidada

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, indíquelo que tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

No se deben tomar Tabletas adicionales de CALQUENCE para compensar la dosis olvidada.

Ajustes de dosis

Reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de CALQUENCE para reacciones adversas de Grado ≥ 3 se proporcionan en la Tabla 1.

Interrumpa temporalmente CALQUENCE para controlar una reacción adversa no hematológica relacionada con el tratamiento de Grado ≥ 3 , trombocitopenia de Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días. Tras la resolución de la reacción adversa a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE como se recomienda en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1* y 2*	Reiniciar con 100 mg dos veces al día
3*	Reiniciar con 100 mg diarios
4*	Suspender CALQUENCE

* Reacciones adversas calificadas por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidores fuertes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inhibidores potentes de CYP3A. Supervise de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores potentes de CYP3A.
	Inhibidores moderados de CYP3A	Sin ajuste de dosis. Vigile de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores moderados de CYP3A.
Inductores CYP3A	Inductores potentes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inductores potentes de CYP3A. Si no se pueden evitar estos inductores, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Método de administración

CALQUENCE debe tragarse entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimentos. La tableta no debe masticarse, triturarse, disolverse o dividirse.

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 03 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ancianos (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1.5 y 3 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier AST). No se recomienda administrar CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST)

Enfermedad cardíaca grave

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave fueron excluidos de los estudios clínicos CALQUENCE.

Pediátricos y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión Doc ID-004988616 V1.o allegado mediante radicado No. 20231123165
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2022 allegado mediante radicado No. 20231123165

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica, tableta recubierta, para el principio activo acalabrutinib incluido en Normas Farmacológicas en forma de cápsula dura. Como soporte allega tres estudios (NCT04768985, NCT04488016 y NCT04564040) de bioequivalencia en los que se demuestra bioequivalencia, con menor variabilidad cuando el medicamento se administra en forma de tableta concomitantemente con las comidas o con el uso de inhibidores de bomba de protones y la posibilidad de administración por sonda nasogástrica.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala encuentra que existe un trámite similar (Radicado No. 20221252017) el cual ya fue conceptualizado en el Acta No 17 de 2023 SEM Numeral 3.1.5.1. La Sala ratifica la recomendación de aprobar únicamente frente a la nueva forma farmacéutica y adicionalmente aclara que la información farmacológica para el principio activo Acalabrutinib (Calquence®) es la siguiente:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acalabrutinib maleato equivalente a 100 mg de acalabrutinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acalabrutinib (Calquence®) está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos graves, incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con monoterapia con Acalabrutinib (Calquence®). Se produjeron hemorragias importantes (grado 3 o eventos hemorrágicos superiores, graves o cualquier evento del sistema nervioso central) en el 3.6% de los pacientes, con muertes en el 0.1% de los pacientes. En general, se produjeron episodios hemorrágicos, incluidos hematomas y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El mecanismo de los eventos de sangrado no se comprende bien.

Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Tenga cuidado con los agentes antitrombóticos y considere un control adicional para detectar signos de sangrado cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Considere el beneficio-riesgo de retener Acalabrutinib (Calquence®) durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 18% de estos pacientes. La infección de grado 3 o superior notificada con más frecuencia fue la neumonía. Se han producido infecciones debidas a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Considere la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Supervise a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes en tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®). Antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo acontecimientos mortales, tras el uso de Acalabrutinib (Calquence®) en el contexto de un tratamiento inmunodepresor previo o concomitante. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado. Ante una sospecha de LMP se deben realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas y suspender el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®) hasta descartar LMP. En caso de duda, se considerará la derivación a un neurólogo y la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas para la LMP, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

En los pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas se considerará la profilaxis conforme a las normas asistenciales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección e instaurar tratamiento según indicación médica.

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, que incluyen neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%), según mediciones de laboratorio, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia.

Supervise los hemogramas completos según corresponda desde el punto de vista médico.

Segundas neoplasias malignas primarias

Las segundas neoplasias malignas primarias, incluidos los cánceres diferentes a los de la piel, ocurrieron en el 12% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que se presentó en el 7% de los pacientes. Monitoree a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel y aconsejar medidas de protección frente a la exposición solar.

Fibrilación auricular

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia, se produjo fibrilación/aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile los síntomas (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y aleteo auricular y obtenga un ECG según corresponda.

Reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos combinados de 1040 pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben monoterapia con acalabrutinib.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) de cualquier grado más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron acalabrutinib fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga y erupción cutánea.

Las reacciones adversas al medicamento de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17.6%), neutropenia (14.2%) y anemia (7.8%).

Se informaron reducciones de dosis debido a eventos adversos en el 4.2% de los pacientes. La interrupción debido a eventos adversos se informó en el 9.3% de los pacientes. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98.7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron monoterapia con acalabrutinib (Calquence®) como tratamiento para neoplasias malignas hematológicas. La mediana de duración del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 24.6 meses.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy común ($\geq 1/10$); común ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento* de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con monoterapia con acalabrutinib (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia del Grado CTCAE ≥ 3 [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia [†]	Muy común (16.2%)	14%
	Neutropenia	Muy común (15.7%)	14%
	Anemia	Muy común (13.8%)	8%
	Trombocitopenia	Común (8.9%)	4.8%
Trastornos cardiacos	Fibrilación/aleteo auricular [†]	Común (4.4%)	1.3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy común (37.8%)	1.1%
	Mareo	Muy común (13.4%)	0.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Común (7%)	0.3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común (36.7%)	2.6%
	Náuseas	Muy común (21.7%)	1.2%
	Estreñimiento	Muy común (14.5%)	0.1%
	Dolor abdominal [†]	Muy común (12.5%)	1%
	Vómitos	Muy común (13.3%)	0.9%
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	Muy común (21.3%)	2%
	Astenia	Común (5.3%)	0.8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral [‡]	Poco común (0.5%)	0.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común (19.1%)	0.7%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy común (33.1%)	1.5%
Infecciones e Infestaciones	Infección [†]	Muy común (66.7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda malignidad primaria [†]	Muy común (12.2%)	4.1%
	SPM excluyendo piel no melanoma [†]	Común (6.5%)	3.8%
	Neoplasia maligna de la piel no melanoma [†]	Común (6.6%)	0.5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones [†]	Muy común (34.1%)	-
	Sarpullido [†]	Muy común (20.3%)	0.6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/hematoma [†]	Muy común (12.6%)	1.8%

***Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.**

†Incluye término ADR múltiple

± Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos en el brazo de acalabrutinib en el estudio ASCEND

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4. Anomalías hematológicas emergentes reportadas por laboratorio en el tratamiento con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy común (41.8%)	20.7%
	Disminución de hemoglobina	Muy común (42.6%)	10.1%
	Disminución de plaquetas	Muy común (31.1%)	6.9%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Interacciones

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib.

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en 3.7 y 5.1 veces en pacientes sanos (N=17), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con inhibidores fuertes, moderados y débiles de CYP3A no muestran cambios significativos en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con acalabrutinib (Calquence®) deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores CYP3A

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) redujo la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77% en pacientes sanos (N=24), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución del 21-51% en el AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución del 25% en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite la hierba de San Juan, que puede disminuir de forma impredecible las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. Si no se puede evitar un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de acalabrutinib (Calquence®) a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Las Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por acalabrutinib (Calquence®).

Sustratos CYP3A

Según los datos in vitro y el modelo PBPK, no se espera interacción con los sustratos de CYP en las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP administrados conjuntamente (p. ej., metotrexato) mediante la inhibición de BCRP intestinal.

ACP-5862 puede aumentar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (p. ej., metformina) mediante la inhibición de MATE1.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En pacientes sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La Cmax resultante disminuyó en un 54% y la Tmax se retrasó de 1 a 2 horas.

Poblaciones Especiales

Ancianos

De los 1040 pacientes en ensayos clínicos de monoterapia con acalabrutinib (Calquence®), el 41 % tenía más de 65 años y menos de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se

observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes \geq 65 años y menores.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

El tratamiento con acalabrutinib (Calquence®) debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de acalabrutinib (Calquence®) para el tratamiento de la CLL es de 100 mg (1 tableta) dos veces al día, ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab. (Para detalles del régimen de combinación).

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con acalabrutinib (Calquence®) debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si un paciente omite una dosis de acalabrutinib (Calquence®) por más de 3 horas, indíquelo que tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

No se deben tomar Tabletas adicionales de acalabrutinib (Calquence®) para compensar la dosis olvidada.

Ajustes de dosis

Reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de acalabrutinib (Calquence®) para reacciones adversas de Grado \geq 3 se proporcionan en la Tabla 1.

Interrumpa temporalmente acalabrutinib (Calquence®) para controlar una reacción adversa no hematológica relacionada con el tratamiento de Grado \geq 3, trombocitopenia de Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días. Tras la resolución de la reacción adversa a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), reinicie acalabrutinib (Calquence®) como se recomienda en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1° y 2°	Reiniciar con 100 mg dos veces al día
3°	Reiniciar con 100 mg diarios
4°	Suspender CALQUENCE

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

* Reacciones adversas calificadas por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidores fuertes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inhibidores potentes de CYP3A. Supervise de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores potentes de CYP3A.
	Inhibidores moderados de CYP3A	Sin ajuste de dosis. Vigile de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores moderados de CYP3A.
Inductores CYP3A	Inductores potentes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inductores potentes de CYP3A. Si no se pueden evitar estos inductores, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Método de administración

Acalabrutinib (Calquence®) debe tragarse entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Acalabrutinib (Calquence®) se puede tomar con o sin alimentos. La tableta no debe masticarse, triturarse, disolverse o dividirse.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de acalabrutinib (Calquence®) en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1.5 y 3 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier AST). No se recomienda administrar acalabrutinib (Calquence®) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST)

Enfermedad cardíaca grave

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave fueron excluidos de los estudios clínicos acalabrutinib (Calquence®).

Pediátricos y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de acalabrutinib (Calquence®) en niños y adolescentes menores de 18 años.

Acta No. 03 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Finalmente, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1., en el sentido de que las indicaciones son “ *Acalabrutinib (Calquence®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP)*”.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 ONDANSETRÓN 8 MG/100 ML EN SODIO CLORURO AL 0.9%

Expediente : 20252979

Radicado : 20231100110

Fecha : 18/04/2023

Interesado : Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. CORPAUL

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable para infusión contiene ondansetrón clorhidrato dihidrato equivalente a Ondansetrón 0.008 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones:

Adultos

- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderada y altamente emetógena
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderada y altamente emetógena en niños a partir de 6 meses.
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios (NVPO) en niños a partir de 1 mes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Ondansetrón o algún componente de la formulación. También se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia y broncoespasmo, en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT3.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El uso concomitante con apomorfina tras los informes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia.
- El uso concomitante con otros medicamentos que causan prolongación del intervalo QT aumenta el riesgo de Torsades de Pointes

Precauciones y Advertencias

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃.
- Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Los pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias o que toman medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT están en riesgo, y se debe instituir un monitoreo cardíaco para esta población. Se debe considerar la realización de un ECG antes de la administración de ondansetrón para un paciente con antecedentes de enfermedad cardíaca. Ondansetrón se debe evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
- Las anomalías electrolíticas, por ejemplo, hipocalcemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de Ondansetrón.
- El uso de Ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), puede conducir a síndrome serotoninérgico. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, se recomienda la observación apropiada del paciente.
- No debe usar Ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. Esto se debe a que el Ondansetrón puede aumentar levemente el riesgo de que un bebé nazca con labio leporino y/o paladar hendido.
- El Ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo tanto, se debe monitorizar pacientes con signos de obstrucción intestinal.
- En pacientes sometidos a adenoamigdalectomía se debe realizar seguimiento después de la administración de ondansetrón por la posibilidad de enmascarar una hemorragia.
- Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con agentes hepatotóxicos quimioterápicos deben ser monitorizados para controlar la función hepática dañada.

Reacciones adversas

El Ondansetrón generalmente se tolera bien en pacientes pediátricos y el perfil de tolerabilidad del medicamento en niños parece similar al de los adultos.

Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1000 a <1/100); raras (1/10 000 a < 1/10000); y muy raras (< 1/10 000), incluidas las notificaciones de casos aislados. Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas habituales de Ondansetrón.

- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Poco frecuentes: reacciones extrapiramidales, por ejemplo, crisis oculógira, que aparece sola o con otras reacciones distónicas. Raras: mareos durante la administración intravenosa rápida.
- Trastornos del sistema inmunológico: Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen reacciones anafilácticas.

- Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: hipotensión, arritmias cardíacas, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia. Raras: cambios en el ECG, principalmente prolongación del intervalo QT (incluyendo Torsades de Pointes) dependiente de la dosis y disritmias.
- Trastornos oculares: Raras: trastornos visuales transitorios (ej. visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa rápida. Muy raras: de manera muy rara se han informado casos de ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa. La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento), prurito y erupción cutánea. Muy raras: erupción cutánea tóxica, incluida la necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos vasculares: Frecuentes: sensación de sofoco o calor. Poco frecuentes: hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuente: estreñimiento.
- Trastornos hepatobiliares: Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas asociadas con la administración IV y medicamentos hepatotóxicos concomitantes, alterando pruebas de la función hepática.
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Poco frecuentes: hipo.

Interacciones

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- No hay ningún indicio de que el Ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.
- Ondansetrón no debe mezclarse con soluciones alcalinas porque puede formarse un precipitado.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):
Se ha descrito síndrome de serotonina (incluye alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después del uso concomitante de antagonistas del receptor 5-HT₃ y otros fármacos serotoninérgicos.
- Paracetamol: La administración conjunta de ondansetrón y paracetamol, aumenta el efecto analgésico del paracetamol por interacción farmacodinámica.
- Apomorfina: Se ha reportado hipotensión profunda y pérdida de la conciencia cuando se usa concomitantemente con Ondansetrón.
- Principios activos que prolongan intervalo QT: La administración concomitante de Ondansetrón con este tipo de medicamentos puede aumentar mucho más el intervalo QT y causar arritmias.
- Tramadol: El tramadol presenta un efecto analgésico mediado principalmente por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina y la facilitación de la liberación de 5-HT en la médula espinal. En combinación con ondansetrón se da una interacción de tipo antagonista, es decir, el ondansetrón resta poder analgésico al tramadol, debido a que el primero es un antagonista de los receptores 5HT₃.
- Fenitoína, carbamazepina y rifampicina: En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), aumentó la depuración del ondansetrón tras la administración por vía oral y disminuyeron las concentraciones de ondansetrón en sangre.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE LABORATORIO

El Ondansetrón y otros antagonistas selectivos de 5-HT₃ se han asociado con cambios en el ECG dependientes de la dosis, incluidos aumentos en los intervalos PR, QRS y QT.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh ≥ 10): La depuración del Ondansetrón se reduce de forma significativa y su vida media en el suero aumenta de forma significativa en las personas con disfunción hepática moderada o severa. La dosis no debe exceder los 8 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis ni la frecuencia.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina: La vida media de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Pacientes pediátricos entre 1 y 24 meses de edad:

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, se debe administrar una dosis única por perfusión intravenosa de corta duración con una dosis de 0.1 mg/kg antes o después de la inducción de la anestesia.

Mondick J et al, en el artículo *“Population pharmacokinetics of intravenous ondansetron in oncology and surgical patients aged 1–48 months”* proporciona una base para definir la dosis en neonatos y lactantes en función de su peso corporal, así:

- Para prevenir náuseas y vómitos post operatorios 0.1 mg/Kg en infusión intravenosa 30 segundos después de inducir la anestesia.
- Para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: una dosis inicial 0.15 mg/Kg en infusión intravenosa durante 15 minutos que se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia, seguido de 3 dosis iguales cada 4 horas.

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación:

Adultos

• Náuseas y Vómito inducidas por quimioterapia y radioterapia El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de las pautas de quimioterapia y radioterapia empleadas. La selección de la pauta posológica deberá establecerse según la gravedad de la exposición al emetógeno.

La dosis recomendada de ondansetrón por vía intravenosa (I.V.) es de 8 mg administrados inmediatamente antes del tratamiento.

En el caso de la quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis inicial máxima de ondansetrón de 16 mg en infusión I.V. de 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía I.V. superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis.

La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia intensamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía I.V.,

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

administrada antes de la quimioterapia. Las dosis intravenosas superiores a 8 mg y de hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en un volumen de 50 mL a 100 mL de solución salina al 0.9% o de solución glucosada al 5% antes de la administración, y deben administrarse en infusión I.V. de 15 minutos como mínimo. Las dosis de ondansetrón de 8 mg o inferiores no requieren dilución y pueden administrarse en inyección I.M. o I.V. lenta de 30 segundos como mínimo. Tras la dosis inicial de ondansetrón pueden administrarse otras 2 dosis adicionales de 8 mg por vía I.V. o I.M., con una separación entre ellas de entre 2 y 4 horas, o bien una infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas como máximo.

Se recomienda el tratamiento por vía oral o rectal como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

- Náuseas y vómitos post-operatorios La dosis recomendada es una dosis única de 4 mg vía intravenosa o intramuscular administrada un minuto antes de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección I.V. lenta o I.M.

Población pediátrica

- Náuseas y Vómito inducidas por quimioterapia

Niños de 6 meses a 17 años de edad: la dosis puede calcularse en función de la superficie corporal o del peso. En los estudios clínicos pediátricos, el Ondansetrón se administró mediante una infusión I.V. diluida en un volumen de 25 mL a 50 mL de solución salina u otro líquido de infusión compatible, con un período de infusión no inferior a 15 minutos.

Cálculo de la dosis según la superficie corporal

El Ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 5 mg/m² por vía I.V. La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (ver tabla No.1). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Superficie corporal	Día 1	Día 2 al 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² I.V. más 2 mg en jarabe al cabo de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² I.V. más 4 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1.2 m ²	5 mg/m ² I.V. o bien 8 mg I.V. más 8 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Tabla No.1. Dosis según superficie corporal niños desde 6 meses a 17 años

Cálculo de la dosis según el peso corporal

El Ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 0,15 mg/kg por vía intravenosa. La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía intravenosa a intervalos de 4 horas. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (ver tabla No.2). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Peso corporal	Día 1	Día 2 al 6
≤ 10 Kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg por vía I.V. cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10Kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg por vía I.V. cada 4 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Tabla No.2. Dosis según peso corporal niños desde 6 meses a 17 años

Pacientes pediátricos de 4 a 18 años de edad: La dosis intravenosa recomendada de Ondansetrón en los Estados Unidos es de 0.15 mg / kg administrada 30 minutos antes de que comience la quimioterapia emetógena, seguida de dosis de 0.15 mg / kg 4 y 8 horas después de la primera dosis de Ondansetrón.

En el Reino Unido, el régimen recomendado para Ondansetrón en niños que reciben quimioterapia severamente emetógena es de 5 mg/m² por vía intravenosa (infundido durante 15 minutos) inmediatamente antes de la quimioterapia, luego 4 mg por vía oral cada 12 horas durante hasta 5 días.

- Náuseas y vómitos post-operatorios

Pacientes ≥ 12 años de edad: La dosis recomendada en los Estados Unidos es una dosis única intravenosa de Ondansetrón 4 mg inmediatamente antes de la inducción de la anestesia, o después de la operación si el paciente experimenta náuseas o vómitos poco después de la cirugía.

Niños de 2 a 12 años de edad: La recomendación es una dosis intravenosa única de 0.1 mg/kg para pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, o una dosis única de 4 mg para aquellos que pesen más de 40 kg. En el Reino Unido, para niños mayores de 2 años, se administra una dosis única de Ondansetrón 0.1 mg/kg (dosis máxima 4 mg) mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) antes, durante o después de la inducción de la anestesia para prevenir o tratar las náuseas y vómitos post-operatorios.

Ancianos

- Náuseas y Vómito inducidas por quimioterapia y radioterapia

En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración I.V. deberán diluirse y administrarse en infusión I.V. de 15 minutos y, en el caso de que se repita la administración, esta deberá realizarse con una separación entre la dosis no inferior a 4 horas.

En los pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis I.V. inicial de 8 mg o 16 mg de Ondansetrón, administrada en infusión I.V. de 15 minutos, puede ir seguida de 2 dosis de 8 mg mediante una infusión de 15 minutos que se administrarán separadas entre sí por 4 horas como mínimo.

En los pacientes de edad igual o superior a 75 años, la dosis I.V. inicial de Ondansetrón no deberá superar los 8 mg y se administrará mediante una infusión de 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg pueden administrarse otras 2 dosis de 8 mg, mediante infusiones de 15 minutos, con una separación entre la dosis no inferior a 4 horas.

- Náuseas y vómitos post-operatorios

Personas de edad avanzada: Hay experiencia limitada en el empleo de Ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos post operatorio en personas de edad avanzada. Sin embargo, el Ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20231100110

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

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable para infusión contiene ondansetrón clorhidrato dihidrato equivalente a Ondansetrón 8 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones:

Adultos

- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderada y altamente emetógena
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia moderada y altamente emetógena en niños a partir de 6 meses.
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios (NVPO) en niños a partir de 1 mes.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Hipersensibilidad al Ondansetrón o algún componente de la formulación. También se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia y broncoespasmo, en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT3.**
- **El uso concomitante con apomorfina tras los informes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia.**
- **El uso concomitante con otros medicamentos que causan prolongación del intervalo QT aumenta el riesgo de Torsades de Pointes**

Precauciones y Advertencias

- **Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT3.**
- **Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Los pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias o que toman medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT están en riesgo, y se debe instituir un monitoreo cardíaco para esta población. Se debe considerar la realización de un ECG antes de la administración de ondansetrón para un paciente con antecedentes de enfermedad cardíaca.**

Ondansetrón se debe evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

- **Las anomalías electrolíticas, por ejemplo, hipocalcemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de Ondansetrón.**
- **El uso de Ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), puede conducir a síndrome serotoninérgico. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, se recomienda la observación apropiada del paciente.**
- **No debe usar Ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. Esto se debe a que el Ondansetrón puede aumentar levemente el riesgo de que un bebé nazca con labio leporino y/o paladar hendido.**
- **El Ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo tanto, se debe monitorizar pacientes con signos de obstrucción intestinal.**
- **En pacientes sometidos a adenoamigdalectomía se debe realizar seguimiento después de la administración de ondansetrón por la posibilidad de enmascarar una hemorragia.**
- **Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con agentes hepatotóxicos quimioterápicos deben ser monitorizados para controlar la función hepática dañada.**

Reacciones adversas

El Ondansetrón generalmente se tolera bien en pacientes pediátricos y el perfil de tolerabilidad del medicamento en niños parece similar al de los adultos.

Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1000 a <1/100); raras (1/10 000 a < 1/1000); y muy raras (< 1/10 000), incluidas las notificaciones de casos aislados. Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas habituales de Ondansetrón.

- **Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Poco frecuentes:**

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones extrapiramidales, por ejemplo, crisis oculógira, que aparece sola o con otras reacciones distónicas. Raras: mareos durante la administración intravenosa rápida.

- **Trastornos del sistema inmunológico:** Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen reacciones anafilácticas.
- **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: hipotensión, arritmias cardíacas, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia. Raras: cambios en el ECG, principalmente prolongación del intervalo QT (incluyendo Torsades de Pointes) dependiente de la dosis y disritmias.
- **Trastornos oculares:** Raras: trastornos visuales transitorios (ej. visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa rápida. Muy raras: de manera muy rara se han informado casos de ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa. La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento), prurito y erupción cutánea. Muy raras: erupción cutánea tóxica, incluida la necrólisis epidérmica tóxica.
- **Trastornos vasculares:** Frecuentes: sensación de sofoco o calor. Poco frecuentes: hipotensión.
- **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: estreñimiento.
- **Trastornos hepatobiliares:** Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas asociadas con la administración IV y medicamentos hepatotóxicos concomitantes, alterando pruebas de la función hepática.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** Poco frecuentes: hipo.

Interacciones

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- No hay ningún indicio de que el Ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.
- Ondansetrón no debe mezclarse con soluciones alcalinas porque puede formarse un precipitado.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):
Se ha descrito síndrome de serotonina (incluye alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después del uso concomitante de antagonistas del receptor 5-HT₃ y otros fármacos serotoninérgicos.
- Paracetamol: La administración conjunta de ondansetrón y paracetamol, aumenta el efecto analgésico del paracetamol por interacción farmacodinámica.
- Apomorfina: Se ha reportado hipotensión profunda y pérdida de la conciencia cuando se usa concomitantemente con Ondansetrón.

- **Principios activos que prolongan intervalo QT:** La administración concomitante de Ondansetrón con este tipo de medicamentos puede aumentar mucho más el intervalo QT y causar arritmias.
- **Tramadol:** El tramadol presenta un efecto analgésico mediado principalmente por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina y la facilitación de la liberación de 5-HT en la médula espinal. En combinación con ondansetrón se da una interacción de tipo antagonista, es decir, el ondansetrón resta poder analgésico al tramadol, debido a que el primero es un antagonista de los receptores 5HT3.
- **Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:** En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), aumentó la depuración del ondansetrón tras la administración por vía oral y disminuyeron las concentraciones de ondansetrón en sangre.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE LABORATORIO

El Ondansetrón y otros antagonistas selectivos de 5-HT₃ se han asociado con cambios en el ECG dependientes de la dosis, incluidos aumentos en los intervalos PR, QRS y QT.

Posología y forma de administración

Ondansetrón está disponible para su uso por vía oral y parenteral a fin de permitir flexibilidad en la vía de administración y en la posología. Sin embargo, este producto es solamente para su administración por vía intravenosa.

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de las pautas de quimioterapia y radioterapia empleadas. La selección de la pauta posológica deberá establecerse según la gravedad de la exposición al emetógeno.

Adultos

El rango de dosis de ondansetrón solución para perfusión es de 8-32 mg al día, y deberá seleccionarse tal como se muestra a continuación:

- **Quimioterapia y radioterapia emetógenas**

La dosis recomendada de ondansetrón es 8 mg administrados como perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento oral se recomienda para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

- **Quimioterapia altamente emetógena**

Se ha comprobado que ondansetrón es igualmente eficaz en las siguientes pautas posológicas intravenosas o intramusculares en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Ondansetrón puede administrarse como una dosis única de 8 mg, por perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Las dosis superiores a 8 mg y hasta un máximo de 16 mg de ondansetrón, solamente deben perfundirse durante al menos 15 minutos. No debe administrarse

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una dosis única superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis.

Para el tratamiento de quimioterapias altamente emetógenas puede administrarse una dosis de 8 mg de ondansetrón como perfusión intravenosa de corta duración, durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg, espaciadas durante al menos cuatro horas, o de una perfusión constante de 1 mg/hora, durante un período de hasta 24 horas.

La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena puede potenciarse por la adición de una dosis única por vía intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrado antes de la quimioterapia.

Se recomienda el tratamiento oral para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las 24 primeras horas.

Población pediátrica: NVIQ en niños \geq 6 meses y adolescentes

La dosis de NVIQ puede calcularse en base al área de superficie corporal o peso (ver abajo). En estudios clínicos en pacientes pediátricos, se administró ondansetrón mediante perfusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina o en otra solución compatible para la perfusión y se realizó la perfusión durante no menos de 15 minutos. Dado que este medicamento ya representa una formulación de ondansetrón diluida lista para usar, no es necesario diluirlo de nuevo. La dosis en base al peso corporal usando la dosis diaria total más elevada, comparada con la dosis en base a el área de superficie corporal.

La solución para perfusión de ondansetrón debe ser administrada por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos retrasados o prolongados inducidos por quimioterapia en niños.

No hay datos de ensayos clínicos controlados para el uso de ondansetrón para las náuseas y los vómitos inducidos por radioterapia en niños.

- **Dosis por área de superficie corporal**

Ondansetrón debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. Las dosis orales se pueden administrar doce horas más tarde y pueden continuar hasta 5 días (Tabla 1).

La dosis total diaria no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 1. Dosis por área de superficie corporal para quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Área de superficie corporal	Día 1 ^(a, b)	Días 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 2 mg vía oral líquido después de 12 horas	2 mg vía oral líquido cada 12 horas
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 4 mg vía oral líquido o comprimidos después de 12 horas	4 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas
≥ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. o 8 mg i.v. más 8 mg vía oral líquido o comprimidos después de 12 horas	8 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas

- a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg
b. Las dosis totales diarias no deben exceder la dosis en adultos de 32 mg

• Dosis por peso corporal

Resultados de la dosis en base al peso corporal usando la dosis diaria total más elevada, comparada con la dosis en base a el área de superficie corporal.

Ondansetrón debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. Se pueden administrar dos dosis intravenosas adicionales en intervalos de 4 horas.

La dosis total diaria no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Las dosis orales se pueden administrar 12 horas más tarde y pueden continuar hasta 5 días (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis por peso corporal para quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 ^(a, b)	Días 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg vía oral líquido cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas

- a. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg
b. La dosis total diaria no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg

Pacientes de edad avanzada

Todas las dosis intravenosas deben perfundirse durante no menos de 15 minutos. En pacientes de 65 a 74 años de edad, puede seguirse la pauta posológica para los adultos.

En pacientes a partir de 75 años de edad, la dosis intravenosa inicial no debe exceder los 8 mg. La dosis inicial de 8 mg puede ir seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg, administradas en espacios no menores de cuatro horas.

Poblaciones Especiales

Pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh ≥ 10): La depuración del Ondansetrón se reduce de forma significativa y su vida media en el suero aumenta de forma significativa en las personas con disfunción hepática moderada o severa. La dosis no debe exceder los 8 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis ni la frecuencia.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina: La vida media de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Pacientes pediátricos entre 1 y 24 meses de edad:

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, se debe administrar una dosis única por perfusión intravenosa de corta duración con una dosis de 0.1 mg/kg antes o después de la inducción de la anestesia. Mondick J et al, en el artículo *“Population pharmacokinetics of intravenous ondansetron in oncology and surgical patients aged 1–48 months”* proporciona una base para definir la dosis en neonatos y lactantes en función de su peso corporal, así:

- Para prevenir náuseas y vómitos post operatorios 0.1 mg/Kg en infusión intravenosa 30 segundos después de inducir la anestesia.
- Para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: una dosis inicial 0.15 mg/Kg en infusión intravenosa durante 15 minutos que se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia, seguido de 3 dosis iguales cada 4 horas.

Vía de administración: Vía intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20231100110.

Norma farmacológica: 8.1.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
A04AA01	ONDANSETRON	SOLUCIÓN INYECTABLE	8 mg /100 mL

3.1.6.2 RINVOQ™ 30 mg

Expediente : 20237288
 Radicado : 20221201680 / 20231336313
 Fecha : 07/09/2022

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Dermatitis atópica

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

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias

- Infecciones serias

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

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

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

Tuberculosis

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

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

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

- Reactivación viral

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

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

- Vacunación

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

FARMACOLOGICAS para información sobre la vacuna antineumocócica conjugada 13- valente y el uso concomitante con RINVOQ).

- Malignidad

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

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

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

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

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

- Tromboembolismo venoso

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

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Reacciones de hipersensibilidad

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

- Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos (ver REACCIONES ADVERSAS) y en fuentes posteriores a la comercialización. RINVOQ debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan tener riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), corticoesteroides u opioides). Los pacientes que presentan signos y síntomas abdominales de nueva aparición deben ser evaluados con prontitud para la identificación temprana de la perforación gastrointestinal.

- Toxicidad embrionaria y fetal

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

- Parámetros del laboratorio

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

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

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

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

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (véase REACCIONES ADVERSAS). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con

estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

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

Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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

- Productos medicinales inmunodepresores

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

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

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

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

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

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

frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

Malignidad

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Elevaciones de lípidos

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

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

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Artritis psoriásica

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

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

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVO15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Espondilitis anquilosante

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

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

Dermatitis atópica
Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

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

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

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

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

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	

		Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<p>^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores</p> <p>^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral</p> <p>^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal</p> <p>^d Se presenta como término agrupado</p>			

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

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

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

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

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4%, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

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

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de

hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

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

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio de mantenimiento (UC-3)

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

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Foliculitis	1.6	1.6	3.6
Gripe	1.2	2.8	3.2
Herpes simplex*	1.2	2.4	3.2
Herpes zóster*	0	4.4	4.0
Infección de las vías respiratorias superiores*	18.0	16.4	19.9
Sarpullido*	3.7	4.8	5.2
Cáncer de piel no melanoma*	0	0	1.2
*Pacientes que responden al tratamiento de inducción de 8 semanas con 45 mg de upadacitinib * Se presenta como término agrupado			

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

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

Infecciones graves

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

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

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

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

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

Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Trombosis

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

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de los lípidos

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

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg de y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.21 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.65 mmol/l y 0.83 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y aumentó en 0.03 mmol/l y 0.08 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Aumento de la creatina fosfocinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfocinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK >5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad de Crohn

RINVOQ se ha estudiado en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a severa en tres estudios clínicos de fase 3 (CD-1, CD-2 y CD-3) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 833 pacientes que representan 1203 pacientes- año de exposición, de los cuales un total de 536 pacientes estuvieron expuestos durante al menos un año.

En los estudios de inducción (CD-1 y CD-2), 674 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 45 mg durante el período controlado con placebo, de los cuales 592 estuvieron expuestos durante 12 semanas y 142 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg durante el período de tratamiento extendido.

En el estudio de mantenimiento CD-3, 221 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 89 estuvieron expuestos durante al menos un año, y 229 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 107 estuvieron expuestos durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con EC tratados con RINVOQ fue coherente con el perfil de seguridad conocido de RINVOQ.

Tabla 8. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 45 mg en estudios de inducción controlados con placebo (CD-1 y CD-2)

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	8.1	12.9
Anemia*	5.5	7.4
Acné*	1.7	6.2

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Pirexia	2.6	4.2
Aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre	1.2	3.0
Influenza (gripe)	0.6	3.0
Herpes simple*	1.2	2.7
Herpes zóster*	0	2.2
Neutropenia*	0.3	2.1
Foliculitis	0.3	1.3
Hipercolesterolemia*	0	1.0
* Se presenta como término agrupado		

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 45 mg y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 12 incluyeron bronquitis, neumonía, candidiasis oral e hiperlipidemia.

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo (CD-3)⁺

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	11.2	14.9	14.0
Pirexia	2.7	6.8	8.7
Cefalea*	1.8	3.6	6.6
Herpes zóster*	2.2	4.1	6.1
Acné*	3.6	2.3	5.2
Aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre	1.8	4.1	3.9
Fatiga	2.2	3.6	3.9
Neumonía*	0.4	4.1	1.7
Aumento de la aspartato aminotransferasa	0.4	1.4	3.9
Bronquitis*	0	1.4	3.9
Aumento de alanina aminotransferasa	0	2.3	3.5
Neutropenia*	0.4	1.4	2.2
Hiperlipidemia*	0	1.8	0.9
Hipercolesterolemia*	0	1.8	0.4

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
⁺ Pacientes que respondieron al tratamiento de inducción de 12 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día * Se presenta como término agrupado			

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 52 incluyeron candidiasis oral y cáncer de piel no melanoma.

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

Tabla 10. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Bronquitis ^a Herpes zóster ^a Herpes simple ^a Foliculitis Influenza (gripe) Neumonía ^a	Candidiasis oral
Neoplasmas benignos, malignos y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^a
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Anemia ^a Neutropenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acné ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK Aumento de la ALT Aumento de la AST	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza ^a	
^a Se presenta como término agrupado			

Reacciones adversas específicas

Perforaciones gastrointestinales

Durante el período controlado con placebo en los estudios clínicos de inducción de fase 3, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente (0.1 %) tratado con RINVOQ 45 mg y en ningún paciente con placebo hasta las 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg (n = 938) durante los estudios de inducción, se informó de perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0.4 %).

En el período controlado con placebo a largo plazo, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente cada uno tratado con placebo (0.7 por cada 100 años-paciente), RINVOQ 15 mg (0.4 por cada 100 años - paciente) y RINVOQ 30 mg (0.4 por cada 100 años-paciente). En todos los pacientes tratados con RINVOQ 30 mg de rescate (n = 336), se informó de una perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0.8 por cada 100 años paciente) durante el tratamiento a largo plazo.

Experiencia posterior a la comercialización

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

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores fuertes del CYP3A4

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

Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Dosificación y administración

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Espondilitis anquilosante

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

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Upadacitinib es de 15 o 30 mg una vez al día con base en la formulación individual del paciente.

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

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

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

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

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

Terapias tópicas concomitantes

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

Colitis ulcerosa

Inducción

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

Mantenimiento

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

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

Enfermedad de Crohn Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de RINVOQ es de 15 mg o 30 mg una vez al día según la condición individual del paciente:

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una alta carga de enfermedad o para aquellos que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con 15 mg una vez al día.
- Se recomienda una dosis de 30 mg una vez al día para los pacientes que no hayan logrado un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas. Para estos pacientes, se debe interrumpir RINVOQ si no hay evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas de tratamiento.
- Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

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

En los pacientes que están respondiendo al tratamiento de inducción o de mantenimiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo al estándar de atención médica.

Administración

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

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

Inicio de la dosis

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

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

Interrupción de la dosis

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

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

Población Pediátrica

Dermatitis atópica

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

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

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

Población geriátrica

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

Insuficiencia renal

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

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

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

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

Insuficiencia hepática

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

Dosificación en poblaciones especiales

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pediátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

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

Población Geriátrica

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

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

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

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

Población con Insuficiencia renal

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

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

Población con Insuficiencia hepática

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

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

Datos

Animales

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

En dos estudios de desarrollo embrionofetal de ratas, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el día de gestación (GD) 6 hasta el día GD 17. Upadacitinib fue teratogénico en todos los niveles de dosis estudiados en ratas, excepto en la dosis más baja de 1.5 mg/kg/día. Con las dosis de 4, 5, 25 y 75 mg/kg/día, los efectos relacionados con upadacitinib incluyeron un aumento en 2 malformaciones esqueléticas

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

particulares (deformación de húmero y escápula curva) y con 75 mg/kg/día, aumento en huesos curvos de las patas delanteras y traseras. Adicionalmente con 25 y 75 mg/kg/día, se observó un aumento en la curvatura de costillas, una variación esquelética que también se consideró relacionada con upadacitinib.

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

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

Mujeres en edad reproductiva

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

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

Fertilidad

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

Lactancia

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

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

Datos

Animales

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: oral

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

RINVOQ no tiene ninguna influencia, o esta es insignificante, en la capacidad para conducir y operar máquinas.

Condición de venta: Con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de la Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de obtención de registro sanitario para la Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, así como:

- Inserto allegado mediante radicado No. 20221201680
- Información para el prescriptor allegado mediante radicado No. 20221201680

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221201680 / 20231336313 se solicita evaluación farmacológica de nueva concentración para el principio activo upadacitinib en presentación tableta de liberación prolongada que contiene 30 mg (Rinvoq®) en las indicaciones *“tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica, tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave y tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave”*. Así mismo, solicita evaluación de inserto, información para el prescriptor, plan de gestión de riesgo allegados mediante Radicado No. 20221201680. Así mismo, solicita inclusión en e Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles - LMVND.

La Sala informa al interesado que en el Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB Numerales 3.4.1.4. y 3.4.1.5 fueron aprobadas las siguientes indicaciones para el principio activo upadacitinib (Rinvoq®) *“...indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)”* y *“...indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sean toleradas o estén contraindicadas”*; así mismo en el Acta No. 16 de 2023 SEMNIMB numeral 3.4.1.3 fue requerida la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave”*, la Sala se encuentra a la espera de la respuesta a dicho requerimiento. Teniendo en cuenta que en la indicación *“...indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias*

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no sean toleradas o estén contraindicadas” el esquema posológico incluye la administración de upadacitinib tableta de liberación prolongada de 30 mg, la Sala recomienda aprobar la nueva concentración en las indicaciones aprobadas Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB Numerales 3.4.1.4 y 3.4.1.5.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto solo con las indicaciones y esquemas posológicos aprobados.

Finalmente, la Sala no recomienda la inclusión en Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles de upadacitinib tableta de liberación prolongada de 30 mg, por cuanto no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004.

3.1.6.3 RINVOQ™ 45 mg

Expediente : 20238071
Radicado : 20221213152 / 20231336306
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 45 mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Enfermedad de Crohn

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

Contraindicaciones:

RINVOQ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al upadacitinib o a cualquiera de sus excipientes

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

Precauciones y Advertencias

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones serias

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

- **Reactivación viral**

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

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

- **Vacunación**

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

- **Malignidad**

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

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

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

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

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

- **Tromboembolismo venoso**

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

- **Reacciones de hipersensibilidad**

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

- **Perforaciones gastrointestinales**

Se han informado eventos de perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos (ver REACCIONES ADVERSAS) y en fuentes posteriores a la comercialización. RINVOQ debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan tener riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), corticoesteroides u opioides). Los pacientes que presentan signos y síntomas abdominales de nueva aparición deben ser evaluados con prontitud para la identificación temprana de la perforación gastrointestinal.

- **Toxicidad embrionaria y fetal.**

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

- **Parámetros del laboratorio**

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

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

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

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

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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

- Productos medicinales inmunodepresores

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

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

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

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

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

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

frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

Malignidad

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Elevaciones de lípidos

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

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

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Artritis psoriásica

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

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

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

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Espondilitis anquilosante

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

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

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	22.6	25.4	16.5
Acné	9.6	15.1	2.2
Herpes simple**	4.1	8.4	1.7
Cefalea	5.6	6.3	4.3
Tos	3.2	3.0	1.4
Foliculitis	2.1	3.2	1.1
Dolor abdominal ***	2.9	2.3	0.8
Nausea	2.7	2.6	0.6
Fiebre	1.7	2.1	1.0
Influenza	2.1	1.5	0.3
Aumento de peso	1.8	1.9	0.6

Fatiga	1.3	1.9	0.6
Herpes zóster	1.6	1.5	0.6
Urticaria	0.9	1.5	0.3
<p>* Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores</p> <p>** Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral</p> <p>*** Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal</p>			

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

Nota para las filiales: el siguiente texto y tabla son para los países que presentan frecuencias de reacciones adversas en la etiqueta local.

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

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^e	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<p>^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores</p> <p>^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral</p> <p>^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal</p> <p>^d Se presenta como término agrupado</p>			

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

Reacciones Adversas Específicas Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tasa a largo plazo de eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

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

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1,1% y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

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

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL. Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Población pediátrica

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

Colitis ulcerosa

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

Estudio de mantenimiento (UC-3)

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

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Foliculitis	1.6	1.6	3.6

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes zóster ^a Herpes simplex ^a Foliculitis Gripe	Neumonía ^a
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a Linfopenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ^a	

		Erupción cutánea ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	
^a Se presenta como término agrupados			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

Infecciones graves

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

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y 0.4 %, respectivamente, y del 0.8 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.6 y 0.3 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de los lípidos

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

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

Aumento de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK >5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Neutropenia

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Linfopenia

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

Anemia

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

Enfermedad de Crohn

RINVOQ se ha estudiado en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a severa en tres estudios clínicos de fase 3 (CD-1, CD-2 y CD-3) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 833 pacientes que representan 1203 pacientes-año de exposición, de los cuales un total de 536 pacientes estuvieron expuestos durante al menos un año.

En los estudios de inducción (CD-1 y CD-2), 674 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 45 mg durante el período controlado con placebo, de los cuales 592 estuvieron expuestos durante 12 semanas y 142 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg durante el período de tratamiento extendido.

En el estudio de mantenimiento CD-3, 221 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 89 estuvieron expuestos durante al menos un año, y 229 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 107 estuvieron expuestos durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con EC tratados con RINVOQ fue coherente con el perfil de seguridad conocido de RINVOQ.

Tabla 8. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 45 mg en estudios de inducción controlados con placebo (CD-1 y CD-2)

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	8.1	12.9
Anemia*	5.5	7.4
Acné*	1.7	6.2

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	n = 347 (%)	n = 674 (%)
Pirexia	2.6	4.2
Aumento del nivel de creatina fosfocinasa en sangre	1.2	3.0
Influenza (gripe)	0.6	3.0
Herpes simple*	1.2	2.7
Herpes zóster*	0	2.2
Neutropenia*	0.3	2.1
Foliculitis	0.3	1.3
Hipercolesterolemia*	0	1.0

* Se presenta como término agrupado

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 45 mg y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 12 incluyeron bronquitis, neumonía, candidiasis oral e hiperlipidemia.

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo (CD-3)⁺

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	11.2	14.9	14.0
Pirexia	2.7	6.8	8.7
Cefalea*	1.8	3.6	6.6
Herpes zóster*	2.2	4.1	6.1
Acné*	3.6	2.3	5.2
Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre	1.8	4.1	3.9
Fatiga	2.2	3.6	3.9
Neumonía*	0.4	4.1	1.7
Aumento de la aspartato aminotransferasa	0.4	1.4	3.9
Bronquitis*	0	1.4	3.9
Aumento de alanina aminotransferasa	0	2.3	3.5
Neutropenia*	0.4	1.4	2.2
Hiperlipidemia*	0	1.8	0.9
Hipercolesterolemia*	0	1.8	0.4

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
⁺ Pacientes que respondieron al tratamiento de inducción de 12 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día * Se presenta como término agrupado			

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 52 incluyeron candidiasis oral y cáncer de piel no melanoma.

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

Tabla 10. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Bronquitis ^a Herpes zóster ^a Herpes simple ^a Foliculitis Influenza (gripe) Neumonía ^a	Candidiasis oral
Neoplasmas benignos, malignos y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^a
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Anemia ^a Neutropenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acné ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK Aumento de la ALT Aumento de la AST	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza ^a	
^a Se presenta como término agrupado			

Reacciones adversas específicas

Perforaciones gastrointestinales

Durante el período controlado con placebo en los estudios clínicos de inducción de fase 3, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente (0.1 %) tratado con RINVOQ 45 mg y en ningún paciente con placebo hasta las 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg (n = 938) durante los estudios de inducción, se informó de perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0.4 %).

En el período controlado con placebo a largo plazo, se informó de una perforación gastrointestinal en 1 paciente cada uno tratado con placebo (0.7 por cada 100 años-paciente), RINVOQ 15 mg (0.4 por cada 100 años- paciente) y RINVOQ 30 mg (0.4 por cada 100 años-paciente). En todos los pacientes tratados con RINVOQ 30 mg de rescate (n = 336), se informó de una perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0.8 por cada 100 años- paciente) durante el tratamiento a largo plazo.

Experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores fuertes del CYP3A4

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

Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Dosificación y administración

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

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

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARD sintéticos convencionales.

Artritis psoriásica

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

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

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Espondilitis anquilosante

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

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

Para pacientes ≥ 65 años, la dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

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

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

Terapias tópicas concomitantes

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

Colitis ulcerosa

Inducción

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

Mantenimiento

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

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

Enfermedad de Crohn

Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de RINVOQ es de 15 mg o 30 mg una vez al día según la condición individual del paciente:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una alta carga de enfermedad o para aquellos que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con 15 mg una vez al día.
- Se recomienda una dosis de 30 mg una vez al día para los pacientes que no hayan logrado un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas. Para estos pacientes, se debe interrumpir RINVOQ si no hay evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas de tratamiento.
- Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

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

En los pacientes que están respondiendo al tratamiento de inducción o de mantenimiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo al estándar de atención médica.

Administración

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

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

- Inicio de la dosis

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

- Dosis olvidada

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

- Interrupción de la dosis

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

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

Colitis ulcerosa

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

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

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

Población Geriátrica

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

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

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

Población con Insuficiencia renal

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

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

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

Población con Insuficiencia hepática

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

En estudios de desarrollo embrionofetal en animales, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos cuando las hembras preñadas recibieron upadacitinib durante el período de organogénesis con múltiplos de exposición de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (véase Datos). Además, en un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, la administración de upadacitinib no produjo efectos relacionados con el medicamento en las madres ni los cachorros.

Datos

Animales

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

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

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

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

Mujeres en edad reproductiva

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

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

Fertilidad

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

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lactancia

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

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

Datos

Animales

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

Vía de administración: oral

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

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

Condición de venta: Con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de la Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de obtención de registro sanitario para la Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, así como:

- Inserto allegado mediante radicado No. 20221213152
- Información para el prescriptor allegado mediante radicado No. 20221213152

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221213152 / 20231336306 se solicita evaluación farmacológica de nueva concentración para el principio activo upadacitinib en presentación tableta de liberación prolongada que contiene 45 mg (Rinvoq MR) en las indicaciones *“tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave y tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave”*. También solicita evaluación de inserto, información para el prescriptor, plan de gestión de riesgo allegados mediante Radicado No. 20221213152. Así mismo, solicita inclusión en e Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles - LMVND.

La Sala informa al interesado que en el Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB Numerales 3.4.1.4. y 3.4.1.5 fueron aprobadas las siguientes indicaciones para el principio activo upadacitinib (Rinvoq®) *“...indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)”* y *“...indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a*

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sean toleradas o estén contraindicadas”; así mismo en el Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3 fue requerida la indicación “tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave”, la Sala se encuentra a la espera de la respuesta a dicho requerimiento. Teniendo en cuenta que en las indicaciones “...indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)” el esquema posológico incluye la administración de upadacitinib tableta de liberación prolongada de 45 mg, la Sala recomienda aprobar la nueva concentración en las indicaciones aprobadas Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB Números 3.4.1.4.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto solo con las indicaciones y esquemas posológicos aprobados.

Finalmente, la Sala no recomienda la inclusión en Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles de upadacitinib tableta de liberación prolongada de 45 mg, por cuanto no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004.

3.1.6.4 BUPIVACAINA HCL 4% (40 MG/ML) - SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20219059
Radicado : 20211288317 / 20231119200
Fecha : 08/05/2023
Interesado : GPC PHARMA S.A.S

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene bupivacaína HCL monohidrato equivalente a 40 mg de Bupivacaína HCl anhidra. (Bupivacaína HCl anhidra 4% (40 mg/ml))

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anestésico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Bupivacaína o a cualquier anestésico tipo amida.

La anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier) está contraindicada, ya que la entrada accidental de bupivacaína en la circulación sistémica puede provocar reacciones tóxicas sistémicas agudas. También está contraindicada en la anestesia paracervical obstétrica. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

Deberá aplicarse en un medio hospitalario que cuente con equipo y medicamentos para reanimación cardiopulmonar y personal capacitado. Posterior a la aplicación de Bupivacaína se deberá vigilar constantemente las funciones cardiovasculares y respiratorias, los signos vitales y

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el estado de conciencia del paciente. No se recomienda el uso simultáneo de otro anestésico local con Bupivacaína.

Existen informes de paro cardíaco o muerte relacionados con la administración de bupivacaína durante la anestesia epidural o la anestesia por bloqueo de nervios periféricos. En algunos casos, la reanimación fue difícil o imposible a pesar de tomar las medidas adecuadas.

Como todos los productos utilizados en la anestesia local, la bupivacaína también puede tener efectos tóxicos agudos en el sistema nervioso central y cardiovascular cuando se utiliza como anestésicos locales que dan como resultado concentraciones plasmáticas elevadas. Este es el caso tras una administración intravascular accidental. Se han notificado arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular repentino y muerte en relación con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína.

Los procedimientos de anestesia regional o local solo deben realizarse en instalaciones con equipo adecuado y personal capacitado. El equipo y los medicamentos necesarios para la monitorización y posible reanimación de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato.

Los pacientes para los que se planifica un bloqueo nervioso importante o que necesitan recibir dosis altas deben gozar de una salud óptima y recibirán un catéter intravenoso antes de la anestesia. El médico responsable debe tener la formación adecuada y la experiencia necesaria en el diagnóstico y tratamiento de reacciones adversas, toxicidad sistémica y otras complicaciones.

La anestesia por bloqueo de nervios mayores (bloques de plexos) puede requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas de alta vascularización, a menudo cerca de vasos grandes. En estas áreas existe un mayor riesgo de inyección intravascular accidental y/o absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Para reducir el riesgo de efectos secundarios peligrosos, algunos pacientes requieren atención especial:

- Ancianos o pacientes en mal estado general.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo, ya que el anestésico local puede afectar la conducción miocárdica.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.
- Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona) deben ser controlados y debe considerarse el examen de ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Ciertos procedimientos anestésicos locales pueden estar asociados con reacciones adversas graves, independientemente del fármaco anestésico utilizado:

- Los bloqueos del nervio central pueden causar depresión cardiovascular, particularmente en presencia simultánea de hipovolemia; como resultado, la anestesia epidural debe usarse con precaución en pacientes con función cardiovascular deteriorada.
- Ocasionalmente, las inyecciones retrobulbares pueden llegar al espacio subaracnoideo craneal provocando ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones, etc. Las inyecciones retro y peribulbares conllevan un bajo riesgo de disfunción persistente de los músculos oculares. Las causas principales incluyen traumatismos y / o efectos tóxicos locales en músculos y / o nervios. La gravedad de tales reacciones tisulares está relacionada con el grado

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de trauma, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, al igual que con todos los anestésicos locales, se debe utilizar la concentración y la dosis efectivas más bajas de anestésico local. Los vasoconstrictores y otros adyuvantes pueden agravar las reacciones tisulares y deben usarse solo cuando estén indicados.

- Pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y el cuello producen toxicidad cerebral sistémica debido a una inyección intraarterial inadvertida.
- Una inyección inadvertida intratecal se reconoce por signos de bloqueo espinal.
- Cuando se administra Bupivacaína como inyección intraarticular, se recomienda precaución cuando se sospeche un traumatismo intraarticular reciente o la superficie de la articulación se haya vuelto particularmente rugosa debido a un procedimiento quirúrgico, ya que esto puede acelerar la absorción y dar como resultado concentraciones plasmáticas más altas.
- Existen informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos notificados se refieren a la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores que contribuyen al mecanismo de acción y la inconsistencia en la literatura científica, no se ha establecido la causalidad. La infusión continua intraarticular no es una indicación aprobada para Bupivacaína.
- Embarazo y obstetricia.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. El riesgo de tales reacciones se puede reducir, p. ej. por expansión previa del volumen sanguíneo o por inyección de un vasopresor. La hipotensión debe tratarse inmediatamente con la administración intravenosa, por ejemplo, de 5-10 mg de efedrina, repetida si es necesario.

Bupivacaína HCl 4% Solución inyectable, contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 5 ml, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Bupivacaína HCl 4% Solución inyectable es comparable al de otros anestésicos locales de acción prolongada.

Los efectos adversos causados por el medicamento en sí son difíciles de distinguir de:

- los efectos fisiológicos de la anestesia por bloqueo nervioso (por ejemplo, caída de la presión arterial, bradicardia),
- eventos que fueron causados directa o indirectamente por la punción (por ejemplo, traumatismo nervioso, absceso epidural).

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica convencionalmente de la siguiente manera: muy frecuentes $[\geq 1/10]$, frecuentes $[\geq 1/100, < 1/10]$, poco frecuentes $[\geq 1/1,000, < 1/100]$, raras $[\geq 1/10,000, < 1/1,000]$, muy raras $[< 1/10,000]$.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, mareos.

Poco frecuentes: signos y síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida del conocimiento, temblor, aturdimiento, tinnitus, disartria, espasmos musculares).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raras: neuropatía, lesión de nervios periféricos, aracnoiditis, paresia y paraplejía.

Trastornos oculares

Raras: diplopía.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia.

Raras: paro cardíaco, arritmia cardíaca, fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipotensión.

Frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Raras: depresión respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos.

Trastornos renales y del tracto urinario.

Frecuentes: retención urinaria

Interacciones

Antimiasténicos, depresores del SNC, inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo la furazolidona y la procarbazona, bloqueadores neuromusculares, analgésicos opiáceos y los vasoconstrictores como la metoxamina y la fenilefrina.

La bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con otros anestésicos locales u otros ingredientes activos que estén estructuralmente relacionados con los anestésicos locales de tipo amida (por ejemplo, antiarrítmicos como lidocaína, mexiletina y tocainida), ya que sus efectos tóxicos sistémicos son aditivos.

No se han realizado estudios específicos de interacción entre bupivacaína y antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona). Sin embargo, se recomienda precaución.

El efecto de la toxicidad sobre el sistema nervioso central aumenta gradualmente y sus signos y síntomas aumentan en intensidad. Los primeros síntomas son los siguientes: parestesia en la región de la boca, entumecimiento de la lengua, mareos, hiperacusia y tinnitus. Las alteraciones visuales y los espasmos musculares son más graves y preceden a los espasmos generalizados. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Pueden ir seguidas de pérdida del conocimiento y convulsiones epilépticas graves, que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia y la hipercapnia ocurren rápidamente después de las convulsiones debido al aumento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración normal y la pérdida de las vías respiratorias funcionales. En casos severos, puede ocurrir apnea. La acidosis aumenta los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La recuperación se logra mediante la redistribución del anestésico local del SNC, seguida de su metabolismo. La recuperación puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades del fármaco.

En casos graves, se pueden observar efectos sobre el sistema cardiovascular.

Pueden producirse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas elevadas.

La toxicidad cardiovascular generalmente está precedida por signos de toxicidad en el sistema nervioso central, si el paciente no está bajo anestesia general o bajo sedantes potentes como benzodiazepinas o barbitúricos.

Por regla general, las reacciones tóxicas cardiovasculares aparecen retardadas y se acompañan de una conducción cardíaca y miocárdica deprimida. Esto implica un gasto cardíaco reducido, hipotensión, paro cardíaco, bradicardia y en algunos casos arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular y paro cardíaco. Los síntomas de toxicidad cardiovascular suelen ir acompañados de reacciones graves de toxicidad del SNC, por ejemplo, convulsiones.

Después de un bolo intravenoso muy rápido, la concentración sanguínea de bupivacaína en las arterias coronarias puede ser tan alta que se puede observar un deterioro de la circulación, solo o después de los efectos sobre el SNC. Por tanto, la depresión miocárdica puede observarse como el primer síntoma de toxicidad.

En casos raros, se ha observado un paro cardíaco sin reacciones prodrómicas del SNC. En pacientes sometidos a una fuerte sedación o que reciben anestesia general, los síntomas prodrómicos del SNC pueden estar ausentes.

Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas: No existen datos suficientes sobre el uso de bupivacaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en el embrión/feto. El medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La bupivacaína atraviesa la barrera placentaria por simple difusión. La concentración en la circulación embrionaria/fetal aumenta a 0,14-0,6 µg/ml según la concentración sérica materna. Una posible complicación durante el uso de bupivacaína en obstetricia se manifiesta con la aparición de hipotensión en la madre.

Puede aparecer deterioro neurofisiológico en el recién nacido después de la administración de bupivacaína durante el trabajo de parto.

Se han notificado casos de bradicardia fetal y muerte fetal cuando se utiliza en la anestesia con bloqueo paracervical. Por tanto, la administración de bupivacaína para el bloqueo paracervical está contraindicada.

Cuando se utilizó bupivacaína durante el trabajo de parto (anestesia epidural), apareció una cianosis dosis dependiente y anomalías neurológicas en el recién nacido (varios grados de conciencia y percepción visual). Estos últimos han persistido en las primeras semanas de vida. La anestesia epidural con bupivacaína durante el trabajo de parto está contraindicada en caso de hemorragia masiva posible o real (p. ej., placenta baja o después de desprendimiento de placenta).

Lactantes: La bupivacaína puede pasar a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que, en general, no hay riesgo para el recién nacido.

Pediatría: No se recomienda la administración de cualquier presentación de la inyección de bupivacaína en niños menores de dos años. Clorhidrato de bupivacaína debe utilizarse en niños de < 12 años sólo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos. Sólo se dispone de datos limitados.

Geriatría: Los pacientes de edad avanzada deben recibir dosis reducidas acordes con su edad y condición física.

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y grupo etario

Bupivacaína HCl 40 mg/ml, es una solución para diluir para inyección: no inyectar directamente.

Instrucciones específicas de uso

Deben evitarse las inyecciones intravasculares para prevenir reacciones de toxicidad aguda. Se recomienda administrar con cuidado antes y después de la inyección. Cuando se inyecta una dosis alta, por ejemplo, durante la anestesia epidural, se recomienda la inyección de una dosis de prueba de 3-5 ml de bupivacaína con adrenalina. Una inyección intravascular accidental provoca una aceleración temporal de la frecuencia cardíaca.

La dosis principal debe inyectarse lentamente, a una velocidad de 25 a 50 mg/min, o en dosis incrementales, mientras se mantiene el contacto verbal con el paciente. Suspenda inmediatamente la inyección tan pronto como aparezcan los síntomas de toxicidad. Deben evitarse dosis innecesariamente altas de anestésico local. El bloqueo completo de todas las fibras nerviosas grandes generalmente requiere dosis más altas de medicación. Una concentración más baja está indicada para nervios más pequeños o cuando se requiere un bloqueo nervioso de menor intensidad (p. ej., para aliviar los dolores de contracción). La cantidad de medicamento administrado determina el alcance de la anestesia.

Para extender la anestesia, se puede colocar un catéter para permitir la inyección o infusión del anestésico local. Esta es una técnica común para la anestesia epidural y también se puede aplicar, por ejemplo, en el bloqueo del plexo braquial o en la anestesia interpleural.

La duración del tratamiento durante la perfusión posoperatoria se limita a un máximo de 3 días.

Dosis habitual

La experiencia actual muestra que la administración de 400 mg durante 24 horas es bien tolerada por un adulto medio.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha, no se ha investigado el uso y la seguridad de Bupivacaína Sintética solución inyectable en niños y adolescentes.

La siguiente tabla muestra las dosis recomendadas para los procedimientos más comunes. La experiencia clínica y el conocimiento del estado físico general del paciente son importantes para calcular la dosis necesaria. Cuando se requiere un bloqueo nervioso prolongado, ya sea mediante infusión continua o inyección en bolo repetida, se debe tener en cuenta el riesgo de alcanzar un nivel plasmático tóxico o de causar una lesión local del nervio.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las dosis que se muestran en la tabla son necesarias para una anestesia eficaz y deben considerarse como las dosis recomendadas para ser aplicadas en el adulto medio.

El tiempo de inicio y la duración de la acción varían entre individuos y son imposibles de predecir con precisión. Para conocer las otras técnicas de anestesia regional, consulte la literatura especializada correspondiente.

Instrucciones para la dilución de Bupivacaina Sintetica al 4% con una solución inyectable de NaCl al 0.9%.

Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable es una solución inyectable concentrada que debe diluirse con NaCl al 0.9% antes de su administración:

Concentración deseada	Diluir a:
0.25% (2.5 mg/ml)	1 ml a 16 ml
0.4% (4 mg/ml)	1 ml a 10 ml
0.5% (5 mg/ml)	1 ml a 8 ml

Dosis recomendada

Tipo de bloqueo	Concentración		Dosis		Tiempo de inicio	Duración de la acción
	mg/ml	%	ml	mg	min	h
Anestesia quirúrgica						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> Cirugía ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
	7.5	0.75	15-20	112.5-150	10-15	3-4
Cesárea ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
<i>Anestesia epidural torácica</i> Cirugía ¹	2.5	0.25	5-15	12.5-37.5	10-15	1.5-2
	5.0	0.5	5-10	25-50	10-15	2-3
<i>Bloqueo caudal epidural</i> ¹	2.5	0.25	20-30	50-75	20-30	1-2
	5.0	0.5	20-30	100-150	15-30	2-3
<i>Bloqueo del nervio principal</i> ² (p. ej., plexo braquial, femoral, ciático)	5.0	0.5	10-35	50-175	15-30	4-8
<i>Bloqueo regional</i> (p. ej., bloqueo e infiltración de nervio periférico)	2.5	0.25	< 60	< 150	1-3	3-4
	5.0	0.5	≤30	≤150	1-10	3-8
Tratamiento de dolor agudo						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> (p. ej., manejo del dolor posoperatorio)	2.5	0.25	6-15*	15-37.5*	2-5	1-2
Inyecciones intermitentes ³	1.25	0.125	10-	12.5-18.8/h	---	---
	2.5	0.25	15/h	12.5-18.8/h	---	---
Infusión continua ⁴	1.25	0.125	5-	6.3-12.5/h	---	---
	1.0	0.1	7.5/h	6.3-12.5/h	---	---
Infusión continua,	0.625	0.0625	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

manejo del dolor del parto ⁴			6.3-12.5/h 10-20/h			
<i>Anestesia epidural torácica</i>	1.25	0.125	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---
<i>Infusión continua</i>	2.5	0.25	4-7.5/h	10-18.8/h	---	---
<i>Bloqueo intraarticular^{5,6} (por ejemplo, después de una artroscopia de rodilla)</i>	2.5	0.25	≤40	≤100	5-10	2-4 h después del lavado
<i>Bloqueo regional (p. ej., bloqueo e infiltración de nervios periféricos)</i>	2.5	0.25	≤60	≤150	1-3	3-4

Dosis, incluida la dosis de prueba.

Para un bloqueo nervioso importante, la dosis debe adaptarse según el lugar de administración y el estado del paciente.

Independientemente del anestésico local utilizado, el plexo interescalénico y los bloqueos supraclaviculares pueden causar efectos secundarios graves.

Total ≤ 400 mg/24 h.

Esta solución se usa a menudo para una aplicación epidural en asociación con un opioide adecuado para el manejo del dolor. Total ≤ 400 mg/24 h.

Si se administra bupivacaína adicional mediante cualquier otra técnica en el mismo paciente, no se debe exceder el límite de dosis total de 150 mg.

Ha habido informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. Bupivacain Sintetica para perfusión intraarticular continua no es una indicación aprobada.

*) Intervalo mínimo 30 minutos.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001062 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de obtención de registro sanitario para la Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.12 de 2022, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra apropiado la nueva concentración y vía de administración, considerando que está dirigido a pacientes con dolor crónico refractario de origen neoplásico y no neoplásico por vía intratecal como terapia de adición en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con analgésico opioide administrado por vía intratecal.

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

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene bupivacaina HCL monohidrato equivalente a 40 mg de Bupivacaina HCl anhidra. (Bupivacaina HCl anhidra 4% (40 mg/ml))

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anestésico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Bupivacaína o a cualquier anestésico tipo amida.

La anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier) está contraindicada, ya que la entrada accidental de bupivacaína en la circulación sistémica puede provocar reacciones tóxicas sistémicas agudas. También está contraindicada en la anestesia paracervical obstétrica. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

Deberá aplicarse en un medio hospitalario que cuente con equipo y medicamentos para reanimación cardiopulmonar y personal capacitado. Posterior a la aplicación de Bupivacaína se deberá vigilar constantemente las funciones cardiovasculares y respiratorias, los signos vitales y el estado de conciencia del paciente. No se recomienda el uso simultáneo de otro anestésico local con Bupivacaína.

Existen informes de paro cardíaco o muerte relacionados con la administración de bupivacaína durante la anestesia epidural o la anestesia por bloqueo de nervios periféricos. En algunos casos, la reanimación fue difícil o imposible a pesar de tomar las medidas adecuadas.

Como todos los productos utilizados en la anestesia local, la bupivacaína también puede tener efectos tóxicos agudos en el sistema nervioso central y cardiovascular cuando se utiliza como anestésicos locales que dan como resultado concentraciones plasmáticas elevadas. Este es el caso tras una administración intravascular accidental. Se han notificado arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular repentino y muerte en relación con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína.

Los procedimientos de anestesia regional o local solo deben realizarse en instalaciones con equipo adecuado y personal capacitado. El equipo y los medicamentos necesarios

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para la monitorización y posible reanimación de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato.

Los pacientes para los que se planifica un bloqueo nervioso importante o que necesitan recibir dosis altas deben gozar de una salud óptima y recibirán un catéter intravenoso antes de la anestesia. El médico responsable debe tener la formación adecuada y la experiencia necesaria en el diagnóstico y tratamiento de reacciones adversas, toxicidad sistémica y otras complicaciones.

La anestesia por bloqueo de nervios mayores (bloqueos de plexos) puede requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas de alta vascularización, a menudo cerca de vasos grandes. En estas áreas existe un mayor riesgo de inyección intravascular accidental y/o absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Para reducir el riesgo de efectos secundarios peligrosos, algunos pacientes requieren atención especial:

- Ancianos o pacientes en mal estado general.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo, ya que el anestésico local puede afectar la conducción miocárdica.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.
- Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona) deben ser controlados y debe considerarse el examen de ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Ciertos procedimientos anestésicos locales pueden estar asociados con reacciones adversas graves, independientemente del fármaco anestésico utilizado:

- Los bloqueos del nervio central pueden causar depresión cardiovascular, particularmente en presencia simultánea de hipovolemia; como resultado, la anestesia epidural debe usarse con precaución en pacientes con función cardiovascular deteriorada.
- Ocasionalmente, las inyecciones retrobulbares pueden llegar al espacio subaracnoideo craneal provocando ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones, etc. Las inyecciones retro y peribulbares conllevan un bajo riesgo de disfunción persistente de los músculos oculares. Las causas principales incluyen traumatismos y / o efectos tóxicos locales en músculos y / o nervios. La gravedad de tales reacciones tisulares está relacionada con el grado de trauma, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, al igual que con todos los anestésicos locales, se debe utilizar la concentración y la dosis efectivas más bajas de anestésico local. Los vasoconstrictores y otros adyuvantes pueden agravar las reacciones tisulares y deben usarse solo cuando estén indicados.
- Pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y el cuello producen toxicidad cerebral sistémica debido a una inyección intraarterial inadvertida.
- Una inyección inadvertida intratecal se reconoce por signos de bloqueo espinal.
- Cuando se administra Bupivacaína como inyección intraarticular, se recomienda precaución cuando se sospeche un traumatismo intraarticular reciente o la superficie de la articulación se haya vuelto particularmente rugosa debido a un procedimiento quirúrgico, ya que esto puede acelerar la absorción y dar como resultado concentraciones plasmáticas más altas.
- Existen informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de

los casos notificados se refieren a la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores que contribuyen al mecanismo de acción y la inconsistencia en la literatura científica, no se ha establecido la causalidad. La infusión continua intraarticular no es una indicación aprobada para Bupivacaína.

- Embarazo y obstetricia.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. El riesgo de tales reacciones se puede reducir, p. ej. por expansión previa del volumen sanguíneo o por inyección de un vasopresor. La hipotensión debe tratarse inmediatamente con la administración intravenosa, por ejemplo, de 5-10 mg de efedrina, repetida si es necesario.

Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable, contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 5 ml, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable es comparable al de otros anestésicos locales de acción prolongada.

Los efectos adversos causados por el medicamento en sí son difíciles de distinguir de:

- los efectos fisiológicos de la anestesia por bloqueo nervioso (por ejemplo, caída de la presión arterial, bradicardia),
- eventos que fueron causados directa o indirectamente por la punción (por ejemplo, traumatismo nervioso, absceso epidural).

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica convencionalmente de la siguiente manera: muy frecuentes [$\geq 1/10$], frecuentes [$\geq 1/100$, $< 1/10$], poco frecuentes [$\geq 1/1,000$, $< 1/100$], raras [$\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$], muy raras [$< 1/10,000$].

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, mareos.

Poco frecuentes: signos y síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida del conocimiento, temblor, aturdimiento, tinnitus, disartria, espasmos musculares).

Raras: neuropatía, lesión de nervios periféricos, aracnoiditis, paresia y paraplejía.

Trastornos oculares

Raras: diplopía.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia.

Raras: paro cardíaco, arritmia cardíaca, fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipotensión.

Frecuentes: hipertensión.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.
Raras: depresión respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales
Muy frecuentes: náuseas.
Frecuentes: vómitos.

Trastornos renales y del tracto urinario.
Frecuentes: retención urinaria

Interacciones

Antimiasténicos, depresores del SNC, inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo la furazolidona y la procarbazona, bloqueadores neuromusculares, analgésicos opiáceos y los vasoconstrictores como la metoxamina y la fenilefrina.

La bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con otros anestésicos locales u otros ingredientes activos que estén estructuralmente relacionados con los anestésicos locales de tipo amida (por ejemplo, antiarrítmicos como lidocaína, mexiletina y tocainida), ya que sus efectos tóxicos sistémicos son aditivos.

No se han realizado estudios específicos de interacción entre bupivacaína y antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona). Sin embargo, se recomienda precaución.

El efecto de la toxicidad sobre el sistema nervioso central aumenta gradualmente y sus signos y síntomas aumentan en intensidad. Los primeros síntomas son los siguientes: parestesia en la región de la boca, entumecimiento de la lengua, mareos, hiperacusia y tinnitus. Las alteraciones visuales y los espasmos musculares son más graves y preceden a los espasmos generalizados. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Pueden ir seguidas de pérdida del conocimiento y convulsiones epilépticas graves, que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia y la hipercapnia ocurren rápidamente después de las convulsiones debido al aumento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración normal y la pérdida de las vías respiratorias funcionales. En casos severos, puede ocurrir apnea. La acidosis aumenta los efectos tóxicos de los anestésicos locales. La recuperación se logra mediante la redistribución del anestésico local del SNC, seguida de su metabolismo. La recuperación puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades del fármaco.

En casos graves, se pueden observar efectos sobre el sistema cardiovascular.

Pueden producirse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas elevadas.

La toxicidad cardiovascular generalmente está precedida por signos de toxicidad en el sistema nervioso central, si el paciente no está bajo anestesia general o bajo sedantes potentes como benzodiazepinas o barbitúricos.

Por regla general, las reacciones tóxicas cardiovasculares aparecen retardadas y se acompañan de una conducción cardíaca y miocárdica deprimida. Esto implica un gasto cardíaco reducido, hipotensión, paro cardíaco, bradicardia y en algunos casos arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular y paro cardíaco. Los

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

síntomas de toxicidad cardiovascular suelen ir acompañados de reacciones graves de toxicidad del SNC, por ejemplo, convulsiones.

Después de un bolo intravenoso muy rápido, la concentración sanguínea de bupivacaína en las arterias coronarias puede ser tan alta que se puede observar un deterioro de la circulación, solo o después de los efectos sobre el SNC. Por tanto, la depresión miocárdica puede observarse como el primer síntoma de toxicidad.

En casos raros, se ha observado un paro cardíaco sin reacciones prodrómicas del SNC. En pacientes sometidos a una fuerte sedación o que reciben anestesia general, los síntomas prodrómicos del SNC pueden estar ausentes.

Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas: No existen datos suficientes sobre el uso de bupivacaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en el embrión/feto. El medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

La bupivacaína atraviesa la barrera placentaria por simple difusión. La concentración en la circulación embrionaria/fetal aumenta a 0,14-0,6 µg/ml según la concentración sérica materna. Una posible complicación durante el uso de bupivacaína en obstetricia se manifiesta con la aparición de hipotensión en la madre.

Puede aparecer deterioro neurofisiológico en el recién nacido después de la administración de bupivacaína durante el trabajo de parto.

Se han notificado casos de bradicardia fetal y muerte fetal cuando se utiliza en la anestesia con bloqueo paracervical. Por tanto, la administración de bupivacaína para el bloqueo paracervical está contraindicada.

Cuando se utilizó bupivacaína durante el trabajo de parto (anestesia epidural), apareció una cianosis dosis dependiente y anomalías neurológicas en el recién nacido (varios grados de conciencia y percepción visual). Estos últimos han persistido en las primeras semanas de vida.

La anestesia epidural con bupivacaína durante el trabajo de parto está contraindicada en caso de hemorragia masiva posible o real (p. ej., placenta baja o después de desprendimiento de placenta).

Lactantes: La bupivacaína puede pasar a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que, en general, no hay riesgo para el recién nacido.

Pediatría: No se recomienda la administración de cualquier presentación de la inyección de bupivacaína en niños menores de dos años. Clorhidrato de bupivacaína debe utilizarse en niños de < 12 años sólo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos. Sólo se dispone de datos limitados.

Geriatría: Los pacientes de edad avanzada deben recibir dosis reducidas acordes con su edad y condición física.

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y grupo etario

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bupivacaina HCl 40 mg/ml, es una solución para diluir para inyección: no inyectar directamente.

Instrucciones específicas de uso

Deben evitarse las inyecciones intravasculares para prevenir reacciones de toxicidad aguda. Se recomienda administrar con cuidado antes y después de la inyección. Cuando se inyecta una dosis alta, por ejemplo, durante la anestesia epidural, se recomienda la inyección de una dosis de prueba de 3-5 ml de bupivacaína con adrenalina. Una inyección intravascular accidental provoca una aceleración temporal de la frecuencia cardíaca.

La dosis principal debe inyectarse lentamente, a una velocidad de 25 a 50 mg/min, o en dosis incrementales, mientras se mantiene el contacto verbal con el paciente. Suspenda inmediatamente la inyección tan pronto como aparezcan los síntomas de toxicidad. Deben evitarse dosis innecesariamente altas de anestésico local. El bloqueo completo de todas las fibras nerviosas grandes generalmente requiere dosis más altas de medicación. Una concentración más baja está indicada para nervios más pequeños o cuando se requiere un bloqueo nervioso de menor intensidad (p. ej., para aliviar los dolores de contracción). La cantidad de medicamento administrado determina el alcance de la anestesia.

Para extender la anestesia, se puede colocar un catéter para permitir la inyección o infusión del anestésico local. Esta es una técnica común para la anestesia epidural y también se puede aplicar, por ejemplo, en el bloqueo del plexo braquial o en la anestesia interpleural.

La duración del tratamiento durante la perfusión posoperatoria se limita a un máximo de 3 días.

Dosis habitual

La experiencia actual muestra que la administración de 400 mg durante 24 horas es bien tolerada por un adulto medio.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha, no se ha investigado el uso y la seguridad de Bupivacaína Sintética solución inyectable en niños y adolescentes.

La siguiente tabla muestra las dosis recomendadas para los procedimientos más comunes. La experiencia clínica y el conocimiento del estado físico general del paciente son importantes para calcular la dosis necesaria. Cuando se requiere un bloqueo nervioso prolongado, ya sea mediante infusión continua o inyección en bolo repetida, se debe tener en cuenta el riesgo de alcanzar un nivel plasmático tóxico o de causar una lesión local del nervio.

Las dosis que se muestran en la tabla son necesarias para una anestesia eficaz y deben considerarse como las dosis recomendadas para ser aplicadas en el adulto medio.

El tiempo de inicio y la duración de la acción varían entre individuos y son imposibles de predecir con precisión. Para conocer las otras técnicas de anestesia regional, consulte la literatura especializada correspondiente.

Instrucciones para la dilución de Bupivacaina Sintética al 4% con una solución inyectable de NaCl al 0.9%.

Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable es una solución inyectable concentrada que debe diluirse con NaCl al 0.9% antes de su administración:

Concentración deseada	Diluir a:
0.25% (2.5 mg/ml)	1 ml a 16 ml
0.4% (4 mg/ml)	1 ml a 10 ml
0.5% (5 mg/ml)	1 ml a 8 ml

Dosis recomendada

Tipo de bloqueo	Concentración		Dosis		Tiempo de inicio	Duración de la acción
	mg/ml	%	ml	mg	min	h
Anestesia quirúrgica						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> Cirugía ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
	7.5	0.75	15-20	112.5-150	10-15	3-4
Cesárea ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
<i>Anestesia epidural torácica</i> Cirugía ¹	2.5	0.25	5-15	12.5-37.5	10-15	1.5-2
	5.0	0.5	5-10	25-50	10-15	2-3
<i>Bloqueo caudal epidural¹</i>	2.5	0.25	20-30	50-75	20-30	1-2
	5.0	0.5	20-30	100-150	15-30	2-3
<i>Bloqueo del nervio principal²</i> (p. ej., plexo braquial, femoral, ciático)	5.0	0.5	10-35	50-175	15-30	4-8
<i>Bloqueo regional</i> (p. ej., bloqueo e infiltración de nervio periférico)	2.5	0.25	< 60	< 150	1-3	3-4
	5.0	0.5	≤30	≤150	1-10	3-8
Tratamiento de dolor agudo						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> (p. ej., manejo del dolor posoperatorio)	2.5	0.25	6-15*	15-37.5*	2-5	1-2
Inyecciones intermitentes ³	1.25	0.125	10-	12.5-18.8/h	---	---
	2.5	0.25	15/h	12.5-18.8/h	---	---
Infusión continua ⁴	1.25	0.125	5-	6.3-12.5/h	---	---
	1.0	0.1	7.5/h	6.3-12.5/h	---	---
Infusión continua,	0.625	0.0625	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

manejo del dolor del parto ⁴			6.3-12.5/h 10-20/h			
<i>Anestesia epidural torácica</i>	1.25	0.125	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---
Infusión continua	2.5	0.25	4-7.5/h	10-18.8/h	---	---
<i>Bloqueo intraarticular⁵⁶</i> (por ejemplo, después de una artroscopia de rodilla)	2.5	0.25	≤40	≤100	5-10	2-4 h después del lavado
<i>Bloqueo regional</i> (p. ej., bloqueo e infiltración de nervios periféricos)	2.5	0.25	≤60	≤150	1-3	3-4

Dosis, incluida la dosis de prueba.

Para un bloqueo nervioso importante, la dosis debe adaptarse según el lugar de administración y el estado del paciente.

Independientemente del anestésico local utilizado, el plexo interescalénico y los bloqueos supraclaviculares pueden causar efectos secundarios graves.

Total ≤ 400 mg/24 h.

Esta solución se usa a menudo para una aplicación epidural en asociación con un opioide adecuado para el manejo del dolor. Total ≤ 400 mg/24 h.

Si se administra bupivacaína adicional mediante cualquier otra técnica en el mismo paciente, no se debe exceder el límite de dosis total de 150 mg.

Ha habido informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. Bupivacain Sintetica para perfusión intraarticular continua no es una indicación aprobada.

***) Intervalo mínimo 30 minutos.**

Condición de venta:

- **Venta con fórmula médica**
- **Uso Institucional**

En cuanto a la solicitud de inclusión del principio activo bupivacaina al Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles la Sala no lo recomienda, dado que existen alternativas en el mercado tales como el mismo principio activo en otras concentraciones.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

NORMA FARMACOLÓGICA: 19.6.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
N01BB01	BUPIVACAINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE BUPIVACAINA CLORHIDRATO	SOLUCIÓN INYECTABLE	4%- 40 mg / mL

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 FLEBODIA® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20001921
Radicado : 20211145331
Fecha : 26/07/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta con película contiene diosmina 600,00 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de las várices

Contraindicaciones:

No debe administrarse durante el embarazo y la lactancia. Precaución especial en crisis hemorroidal. La administración de este producto no exime del tratamiento específico de otras enfermedades anales. El tratamiento debe ser de corta duración. Si los síntomas no ceden rápidamente, un examen proctológico debe ser practicado y debe revisarse el tratamiento.

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
- Modificación de condición de venta
- Inserto Versión PIL_CO_OTC allegado mediante radicado No. 20211145331
- Información para prescribir versión SmPC_CO_OTC allegado mediante radicado No. 20211145331

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación

Posología

- Insuficiencia venosa: 1 comprimido al día con una comida

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de FLEBODIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Vía oral

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Este medicamento contiene un agente colorante azoico (Rojo de cochinilla A) y puede causar reacciones alérgicas.

Crisis hemorroidal:

La administración de este producto no exime del tratamiento específico de otras enfermedades anales.

El tratamiento debe ser únicamente a corta duración.

Si los síntomas no ceden rápidamente, un examen proctológico debe ser practicado y debe revisarse el tratamiento.

No se recomienda el uso durante el embarazo

Nuevas Reacciones Adversas

Los efectos adversos se listan de acuerdo con la clasificación MedDRA de clases de sistema-órgano y de acuerdo a la frecuencia de ocurrencia así: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$) y no conocida (no puede determinarse a partir de los datos disponibles)

Clase de Órgano – Sistema	Común	Poco común	Rara
Trastornos gastrointestinales*	Gastralgia	Distensión, diarrea, dispepsia, náuseas	Vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas como sarpullido, prurito,	
		urticaria, angioedema	

*Trastornos gastrointestinales que raramente llevan a la interrupción del tratamiento.

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reporte de sospechas de efectos adversos

Reportar las sospechas de efectos adversos después de la autorización de comercialización de un medicamento es importante. Ello permite un monitoreo constante de la relación riesgo beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reporte.

Nuevas Interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Hasta la fecha no se han reportado interacciones de otros medicamentos con diosmina, que sean clínicamente relevantes

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología

- **Insuficiencia venosa: 1 comprimido al día con una comida**

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de FLEBODIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Vía de administración

Vía oral

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Este medicamento contiene un agente colorante azoico (Rojo de cochinilla A) y puede causar reacciones alérgicas.

Crisis hemorroidal:

La administración de este producto no exime del tratamiento específico de otras enfermedades anales.

El tratamiento debe ser únicamente a corta duración.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si los síntomas no ceden rápidamente, un examen proctológico debe ser practicado y debe revisarse el tratamiento.

No se recomienda el uso durante el embarazo

Nuevas Reacciones Adversas

Los efectos adversos se listan de acuerdo con la clasificación MedDRA de clases de sistema-órgano y de acuerdo a la frecuencia de ocurrencia así: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$) y no conocida (no puede determinarse a partir de los datos disponibles)

Clase de Órgano – Sistema	Común	Poco común	Rara
Trastornos gastrointestinales*	Gastralgia	Distensión, diarrea, dispepsia, náuseas	Vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas como sarpullido, prurito,	
		urticaria, angioedema	

*Trastornos gastrointestinales que raramente llevan a la interrupción del tratamiento.

Reporte de sospechas de efectos adversos

Reportar las sospechas de efectos adversos después de la autorización de comercialización de un medicamento es importante. Ello permite un monitoreo constante de la relación riesgo beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reporte.

Nuevas Interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Hasta la fecha no se han reportado interacciones de otros medicamentos con diosmina, que sean clínicamente relevantes

En cuanto a la condición de venta, la Sala encuentra que la indicación “*Tratamiento sintomático de las várices*” requiere diagnóstico y seguimiento médico y por tanto no cumple con los criterios de venta libre establecidos en la Resolución 0886 de 2004.

Nueva condición de venta: Bajo prescripción médica

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

3.1.9.2 ULTRAVIST® 300

Expediente : 19999096
Radicado : 20211028451 / 20221230127
Fecha : 02/11/2022
Interesado : BAYER A.G / Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora

Composición: Cada mL contiene 623.4 mg de Iopramida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Medio de contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (tc), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (dsa) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para cpre, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiógrafa

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Contraindicaciones:

Solamente para ultravist 300 y ultravist 370: no están indicados para uso en mielografía, ventriculografía cerebral y cisternografía.

No debería ser administrado a pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad moderadas o severas a ultravist.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la iopramida y a los medios de contraste yodados, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones graves de las funciones renales y hepáticas. Insuficiencia cardiaca, circulatoria, enfisema pulmonar. Arteriosclerosis cerebral, diabetes mellitus, convulsiones de origen cerebral, hipertensión tiroidea, bocio modular blando y mieloma múltiple.

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2022005521 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: 16

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta de Auto No. 2022005521 del 8 julio de 2022, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva dosificación
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Nuevas interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión 16 basada en la decisión del GLC con fecha del 03 MAY 2021.

NUEVA DOSIFICACIÓN

Régimen posológico

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones y representan las dosis habituales para un adulto de 70 kg de peso. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	
Arteriografía Convencional			
- cayado aórtico	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- vascular selectiva	6 – 15 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- carotidea retrógrada	30 – 40 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Aortografía Convencional			
- torácica	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- abdominal	40 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Arteriografía de Extremidades			
- superiores	6 – 12 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- inferiores	20 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Flebografía de Extremidades			
- superiores	14 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- inferiores	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)			
- <u>intravenosa</u>	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa.
	Velocidad del flujo: 8 - 12 ml/seg en la vena cubital; 10-20 ml/seg por catéter en la vena cava únicamente para la visualización de los grandes vasos del tronco. Puede reducirse la cantidad de medio de contraste presente en las venas y ser a la vez diagnóstica, administrando una solución isotónica de cloruro sódico en bolo inmediatamente después.		
- <u>intraarterial</u>	2 – 25 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto más selectiva sea la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.		
Tomografía Computarizada (TC)			

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Población pediátrica	Dosis recomendada (inyección única)	Vía de administración
Urografía Intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes)	1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años)	1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años)	0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años	0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c.	
Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Dosis recomendada 1 - 3 ml/kg.p.c. En casos extremos se puede administrar un volumen máximo de 125 ml.	Administración intravenosa
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial e intravenosa
Flebografía	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Volumen máximo: 3 ml/Kg p.c.	Administración intravenosa

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Arteriografía Convencional	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4 ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial
-----------------------------------	----------------	---	------------------------------

Dosis para uso intravascular

La dosis debe adaptarse a la edad, peso, cuestión clínica y a la técnica exploratoria. En general, son bien toleradas dosis de hasta 1.5 g de yodo por Kg de peso corporal.

Dosis para uso intratecal

Ultravist 240: Hasta 12.5 ml para mielografía

En general, en una exploración no debe superarse una dosis de 3 g de yodo (12.5 ml).

Niños: no se ha establecido la seguridad y efectividad de Ultravist.

Dosis para el uso en cavidades corporales

Artrografía: 5 - 15 ml de Ultravist 240/300/370

Histerosalpingografía: 10 - 25 ml de Ultravist 240

CPRE: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

Otras: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.)

La reducida capacidad de concentración fisiológica de la nefrona, todavía inmadura, de los riñones infantiles, obliga a administrar dosis relativamente elevadas del medio de contraste para la urografía intravenosa en relación con el resto de indicaciones, tal y como se indica en la tabla a continuación.

Recién nacidos (< 1 mes) y lactantes (1 mes - 2 años)

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los lactantes jóvenes (< 1 año) y especialmente los recién nacidos son especialmente sensibles al desequilibrio electrolítico y a las alteraciones hemodinámicas. Se ha de tener precaución con la dosis de medio de contraste a administrar, el funcionamiento técnico del procedimiento radiológico y el estado del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

La iopromida es excretada casi exclusivamente por vía renal de forma inalterada, por tanto, la eliminación de iopromida es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para reducir el riesgo de lesiones renales adicionales inducidas por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente, debe utilizarse la dosis mínima posible en estos pacientes.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración, sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se han reportado pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria posteriores a la administración de medios de contraste yodados en pacientes adultos y pediátricos. Evaluar el potencial riesgo de hipotiroidismo en pacientes con enfermedades tiroideas conocidas o sospechadas antes del uso de medios de contraste yodados.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hidratación

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en todos los pacientes antes de la administración intravascular o intratecal de Ultravist. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda la hidratación profiláctica por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1.73 m²), ya que no se han establecido beneficios adicionales para la seguridad renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) y morbilidades cardíacas asociadas, la hidratación profiláctica por vía intravenosa puede provocar un aumento de las complicaciones cardíacas graves.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

Uso intravascular

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC), la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal, puede ocurrir después de la administración intravascular de Ultravist. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFGe 44 -30 ml/min/1.73 m²) o grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) corren un mayor riesgo de sufrir una lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC) con la administración de contraste intraarterial y la exposición renal de primer paso.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) corren un mayor riesgo de padecer LRA-PC con la administración de contraste intravenoso o intraarterial con la exposición renal de segundo paso.

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario, parto ni desarrollo posnatal después de la administración diagnóstica de iopromida en humanos.

Lactancia

No se ha investigado la seguridad de Ultravist para el lactante. Los medios de contraste se excretan muy poco en la leche materna humana. No es probable que sea perjudicial para el lactante.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Ultravist se basa en datos obtenidos en estudios de precomercialización en más de 3,900 pacientes y de poscomercialización en más de 74,000 pacientes, así como en datos de notificaciones espontáneas y de la literatura.

Las reacciones adversas al medicamento ($\geq 4\%$) observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Ultravist son cefalea, náuseas y vasodilatación.

Las reacciones adversas al medicamento más graves en pacientes tratados con Ultravist son shock anafilactoide, paro respiratorio, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, edema cerebral, convulsión, arritmia, paro cardiaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, bradicardia, cianosis, hipotensión, shock, disnea, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y aspiración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Ultravist se exponen en la tabla siguiente.

Se clasifican según la clase de órgano o sistema. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

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

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

Las reacciones adversas al fármaco identificadas sólo durante la vigilancia poscomercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas en ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia en pacientes tratados con Ultravist

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad / anafilactoides (shock anafilactoide *), paro respiratorio *), broncoespasmo*), edema laríngeo*) / faríngeo*) / facial , edema lingual, espasmo laríngeo / faríngeo, asma *), conjuntivitis, lagrimeo, estornudos, tos, edema de mucosas , rinitis, ronquera, irritación de garganta, urticaria, prurito, angioedema)		

Trastornos endocrinos				Crisis tirotóxica, Trastorno del tiroides
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Dolor de cabeza, Disgeusia	Reacciones vasovagales, Estado de confusión, Intranquilidad, Parestesia / hipoestesia, Somnolencia		Coma*), Isquemia / infarto cerebral*), Accidente cerebrovascular*), Edema cerebral ^{a) *} ,

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
				Convulsiones*), Ceguera cortical transitoria ^{a)} , Pérdida de conciencia, Agitación, Amnesia, Temblores, Trastornos del habla, Paresia/parálisis
Trastornos oculares	Visión borrosa/alterada			
Trastornos del oído y del laberinto				Trastornos de la audición
Trastornos cardiacos	Malestar / dolor torácico	Arritmia*)	Paro cardiaco*), Isquemia de miocardio*), Palpitaciones	Infarto de miocardio*), Insuficiencia cardiaca*), Bradicardia*), Taquicardia, Cianosis*)
Trastornos vasculares	Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión*)		Shock*), Eventos tromboembólicos ^{a)} Vasoespasmos ^{a)}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*)		Edema pulmonar*), Insuficiencia respiratoria*), Aspiración*),
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal		Disfagia, Tumefacción de las glándulas salivales, Diarrea

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Reacciones cutáneas graves: Necrólisis epidérmica tóxica (NET)/Síndrome de Lyell*, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) Erupción cutánea, Eritema, Hiperhidrosis Erupción cutánea.
---	--	--	--	--

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
				Eritema, Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo				Síndrome compartamental en caso de extravasación ^{a)}
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal ^{a)} , Fallo renal agudo ^{a)}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, Reacciones en el lugar de inyección (varios tipos, p.ej., dolor, calor, edema, inflamación y lesión de tejidos blandos en caso de extravasación), Sensación de calor	Edema		Malestar, Escalofríos, Palidez
Exploraciones complementarias				Fluctuación de la temperatura corporal

^{a)} se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales

^{a)} sólo uso intravascular

Además de las reacciones adversas al medicamento (RAM) expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso intratecal: Meningitis química y meningismo a una frecuencia desconocida.

Además de las RAM expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso para CPRE:

Elevación de los niveles de enzimas pancreáticas y pancreatitis a una frecuencia desconocida.

La mayoría de las reacciones después de una mielografía o del uso en cavidades corporales se presentan unas horas después de la administración.

Acta No. 03 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Basado en la experiencia con otros medios de contraste no iónicos. Además de los efectos adversos expuestos antes, se pueden presentar los siguientes efectos adversos con el uso intratecal:

Psicosis, neuralgia, paraplejia, meningitis aséptica, dolor de espalda, dolor en las extremidades, trastorno de la micción, EEG anormal

SOBREDOSIS

Sobredosis intravascular

Los síntomas pueden incluir desequilibrio de líquidos y electrolitos, fallo renal y complicaciones cardiovasculares y pulmonares.

En caso de sobredosis intravascular inadvertida, se recomienda monitorizar los líquidos, electrolitos y la función renal. El tratamiento de la sobredosis debe dirigirse a apoyar las funciones vitales.

Ultravist es dializable.

Sobredosis intratecal

Pueden presentarse complicaciones neurológicas graves. Se recomienda una monitorización estrecha en caso de sobredosis intratecal inadvertida.

NUEVAS INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Biguanidas (metformina): En pacientes con insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica severa, la eliminación de las biguanidas pueden reducirse, dando lugar a una acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La administración de Ultravist puede ocasionar insuficiencia renal o agravar una insuficiencia renal, por tanto, los pacientes tratados con metformina pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica, especialmente los que ya tienen insuficiencia renal.

Interleucina-2: El tratamiento previo (hasta varias semanas) con interleucina-2 está asociado con un riesgo aumentado de reacciones retardadas a Ultravist.

Radioisótopos: El diagnóstico y tratamiento de trastornos tiroideos con radioisótopos tirotrópicos pueden estar impedidos durante varias semanas después de la administración de Ultravist debido a la captación reducida del radioisótopo.

3.1.9.3 ULTRAVIST® 370

Expediente : 19999094
Radicado : 20211028582 / 20221230125
Fecha : 02/11/2022
Interesado : BAYER A.G / Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada mL contiene 768,86 mg de Iopramida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Medio de contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (tc), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (dsa) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para cpre, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Contraindicaciones:

No está indicado para uso en mielografía, ventriculografía cerebral y cisternografía.

No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o con hipertiroidismo manifiesto.

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2022005522 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: 16

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

- **Nueva dosificación**
- **Nuevas precauciones y advertencias**
- **Nuevas reacciones adversas**

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nuevas interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: 16 basada en la decisión del GLC con fecha del 03 MAY 2021.

NUEVA DOSIFICACIÓN

Régimen posológico

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones y representan las dosis habituales para un adulto de 70 kg de peso. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	
Arteriografía Convencional			
- cayado aórtico	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- vascular selectiva	6 – 15 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- carotídea retrógrada	30 – 40 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Aortografía Convencional			
- torácica	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- abdominal	40 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Arteriografía de Extremidades			
- superiores	6 – 12 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- inferiores	20 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Flebografía de Extremidades			
- superiores	14 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- inferiores	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)			
- <u>intravenosa</u>	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa.
	Velocidad del flujo: 8 - 12 ml/seg en la vena cubital; 10-20 ml/seg por catéter en la vena cava únicamente para la visualización de los grandes vasos del tronco. Puede reducirse la cantidad de medio de contraste presente en las venas y ser a la vez diagnóstica, administrando una solución isotónica de cloruro sódico en bolo inmediatamente después.		
- <u>intraarterial</u>	2 – 25 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto más selectiva sea la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.		
Tomografía Computarizada (TC)			

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Población pediátrica	Dosis recomendada (inyección única)	Vía de administración
Urografía Intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes)	1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años)	1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años)	0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años	0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c.	
Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Dosis recomendada 1 - 3 ml/kg.p.c. En casos extremos se puede administrar un volumen máximo de 125 ml.	Administración intravenosa
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial e intravenosa
Flebografía	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Volumen máximo: 3 ml/Kg p.c.	Administración intravenosa

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Arteriografía Convencional	De 0 a 18 años	<p>Dependiendo de la edad, el peso y la patología.</p> <p>Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4 ml/Kg p.c.</p> <p>Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.</p>	Administración intraarterial
-----------------------------------	----------------	--	------------------------------

Dosis para uso intravascular

La dosis debe adaptarse a la edad, peso, cuestión clínica y a la técnica exploratoria. En general, son bien toleradas dosis de hasta 1.5 g de yodo por Kg de peso corporal.

Dosis para uso intratecal

Ultravist 240: Hasta 12.5 ml para mielografía

En general, en una exploración no debe superarse una dosis de 3 g de yodo (12.5 ml).

Niños: no se ha establecido la seguridad y efectividad de Ultravist.

Dosis para el uso en cavidades corporales

Artrografía: 5 - 15 ml de Ultravist 240/300/370

Histerosalpingografía: 10 - 25 ml de Ultravist 240

CPRE: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

Otras: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.)

La reducida capacidad de concentración fisiológica de la nefrona, todavía inmadura, de los riñones infantiles, obliga a administrar dosis relativamente elevadas del medio de contraste para la urografía intravenosa en relación con el resto de indicaciones, tal y como se indica en la tabla a continuación.

Recién nacidos (< 1 mes) y lactantes (1 mes - 2 años)

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los lactantes jóvenes (< 1 año) y especialmente los recién nacidos son especialmente sensibles al desequilibrio electrolítico y a las alteraciones hemodinámicas. Se ha de tener precaución con la dosis de medio de contraste a administrar, el funcionamiento técnico del procedimiento radiológico y el estado del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

La iopromida es excretada casi exclusivamente por vía renal de forma inalterada, por tanto, la eliminación de iopromida es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para reducir el riesgo de lesiones renales adicionales inducidas por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente, debe utilizarse la dosis mínima posible en estos pacientes.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Para todas las indicaciones

Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración. Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se han reportado pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria posteriores a la administración de medios de contraste yodados en pacientes adultos y pediátricos. Evaluar el potencial riesgo de hipotiroidismo en pacientes con enfermedades tiroideas conocidas o sospechadas antes del uso de medios de contraste yodados.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante. Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

Hidratación

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en todos los pacientes antes de la administración intravascular o intratecal de Ultravist. Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda la hidratación profiláctica por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1.73 m²), ya que no se han establecido beneficios adicionales para la seguridad renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) y morbilidades cardíacas asociadas, la hidratación profiláctica por vía intravenosa puede provocar un aumento de las complicaciones cardíacas graves.

Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad

Uso intravascular

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC), la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal, puede ocurrir después de la administración intravascular de Ultravist. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFGe 44 -30 ml/min/1.73 m²) o grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) corren un mayor riesgo de sufrir una lesión renal aguda

postcontraste (LRA-PC) con la administración de contraste intraarterial y la exposición renal de primer paso.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m²) corren un mayor riesgo de padecer LRA-PC con la administración de contraste intravenoso o intraarterial con la exposición renal de segundo paso.

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante *in vitro* que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrifetal, parto ni desarrollo posnatal después de la administración diagnóstica de iopromida en humanos.

Lactancia

No se ha investigado la seguridad de Ultravist para el lactante. Los medios de contraste se excretan muy poco en la leche materna humana. No es probable que sea perjudicial para el lactante.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Ultravist se basa en datos obtenidos en estudios de precomercialización en más de 3,900 pacientes y de poscomercialización en más de 74,000 pacientes, así como en datos de notificaciones espontáneas y de la literatura.

Las reacciones adversas al medicamento (≥ 4 %) observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Ultravist son cefalea, náuseas y vasodilatación.

Las reacciones adversas al medicamento más graves en pacientes tratados con Ultravist son shock anafilactoide, paro respiratorio, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, edema cerebral, convulsión, arritmia, paro cardíaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, bradicardia, cianosis, hipotensión, shock, disnea, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y aspiración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Ultravist se exponen en la tabla siguiente.

Se clasifican según la clase de órgano o sistema. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente:
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Las reacciones adversas al fármaco identificadas sólo durante la vigilancia poscomercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas en ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia en pacientes tratados con Ultravist

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad / anafilactoides (shock anafilactóide *), paro respiratorio *), broncoespasmo*), edema laríngeo*) / faríngeo*) / facial , edema lingual, espasmo laríngeo / faríngeo, asma *), conjuntivitis, lagrimeo, estornudos, tos, edema de mucosas , rinitis, ronquera, irritación de garganta, urticaria, prurito, angioedema)		

Trastornos endocrinos				Crisis tirotóxica, Trastorno del tiroides
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Dolor de cabeza, Disgeusia	Reacciones vasovagales, Estado de confusión, Intranquilidad, Parestesia / hipoestesia, Somnolencia		Coma ^{*)} , Isquemia / infarto cerebral ^{*)} , Accidente cerebrovascular ^{*)} , Edema cerebral ^{a) *)} ,

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
				Convulsiones ^{*)} , Ceguera cortical transitoria ^{a)} , Pérdida de conciencia, Agitación, Amnesia, Temblores, Trastornos del habla, Paresia/parálisis
Trastornos oculares	Visión borrosa/alterada			
Trastornos del oído y del laberinto				Trastornos de la audición
Trastornos cardiacos	Malestar / dolor torácico	Arritmia ^{*)}	Paro cardíaco ^{*)} , Isquemia de miocardio ^{*)} , Palpitaciones	Infarto de miocardio ^{*)} , Insuficiencia cardíaca ^{*)} , Bradicardia ^{*)} , Taquicardia, Cianosis ^{*)}
Trastornos vasculares	Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión ^{*)}		Shock ^{*)} , Eventos tromboembólicos ^{a)} Vasoespasmos ^{a)}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea ^{*)}		Edema pulmonar ^{*)} , Insuficiencia respiratoria ^{*)} , Aspiración ^{*)} ,
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal		Disfagia, Tumefacción de las glándulas salivales, Diarrea

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Reacciones cutáneas graves: Necrólisis epidérmica tóxica (NET)/Síndrome de Lyell*, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) Erupción cutánea, Eritema, Hiperhidrosis Erupción cutánea,
---	--	--	--	--

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
				Eritema, Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo				Síndrome compartamental en caso de extravasación ^{a)}
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal ^{a)} , Fallo renal agudo ^{a)}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, Reacciones en el lugar de inyección (varios tipos, p.ej., dolor, calor, edema, inflamación y lesión de tejidos blandos en caso de extravasación), Sensación de calor	Edema		Malestar, Escalofríos, Palidez
Exploraciones complementarias				Fluctuación de la temperatura corporal

^{a)} se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales

^{a)} sólo uso intravascular

Además de las reacciones adversas al medicamento (RAM) expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso intratecal: Meningitis química y meningismo a una frecuencia desconocida.

Además de las RAM expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso para CPRE:

Elevación de los niveles de enzimas pancreáticas y pancreatitis a una frecuencia desconocida.

La mayoría de las reacciones después de una mielografía o del uso en cavidades corporales se presentan unas horas después de la administración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Basado en la experiencia con otros medios de contraste no iónicos. Además de los efectos adversos expuestos antes, se pueden presentar los siguientes efectos adversos con el uso intratecal: Psicosis, neuralgia, paraplejia, meningitis aséptica, dolor de espalda, dolor en las extremidades, trastorno de la micción, EEG anormal.

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SOBREDOSIS

Sobredosis intravascular

Los síntomas pueden incluir desequilibrio de líquidos y electrolitos, fallo renal y complicaciones cardiovasculares y pulmonares.

En caso de sobredosis intravascular inadvertida, se recomienda monitorizar los líquidos, electrolitos y la función renal. El tratamiento de la sobredosis debe dirigirse a apoyar las funciones vitales.

Ultravist es dializable.

Sobredosis intratecal

Pueden presentarse complicaciones neurológicas graves. Se recomienda una monitorización estrecha en caso de sobredosis intratecal inadvertida.

NUEVAS INTERACCIONES

Biguanidas (metformina): En pacientes con insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica severa, la eliminación de las biguanidas pueden reducirse, dando lugar a una acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La administración de Ultravist puede ocasionar insuficiencia renal o agravar una insuficiencia renal, por tanto, los pacientes tratados con metformina pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica, especialmente los que ya tienen insuficiencia renal.

Interleucina-2: El tratamiento previo (hasta varias semanas) con interleucina-2 está asociado con un riesgo aumentado de reacciones retardadas a Ultravist.

Radioisótopos: El diagnóstico y tratamiento de trastornos tiroideos con radioisótopos tirotrópicos pueden estar impedidos durante varias semanas después de la administración de Ultravist debido a la captación reducida del radioisótopo.

3.1.9.4 LUVOX® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 59491
Radicado : 20211045455
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S / Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de maleato de fluvoxamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de la depresión y estado depresivo, desorden obsesivo compulsivo, desorden de ansiedad social

Contraindicaciones

en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoamina oxidasa (imao).
el tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse: dos semanas después de la interrupción de un imao irreversible ó el día siguiente después de la interrupción de un imao reversible.

interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier imao.

las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón.

hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo, lactancia.
Contraindicado en menores de 18 años para tratamiento de la depresión.

advertencias y precauciones especiales de utilización

suicidio/ideas suicidas o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberá vigilárseles estrictamente.

los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

la supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de la dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y si estos síntomas se presentan buscar asesoría médica inmediatamente.

población pediátrica: fluvoxamina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años excepto para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños. Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas.

además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad): en metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

población geriátrica: los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y las dosis deben siempre realizarse con precaución.

acatisia/inquietud psicomotora: la utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.

insuficiencia renal y hepática: los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse.

trastornos del sistema nervioso: aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia.

en ocasiones raras, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo.

trastornos metabólicos y de la nutrición: como ocurre con otros IRS, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores.

el control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes.

las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de los primeros dos meses de tratamiento.

trastornos oculares: se ha reportado midriasis en asociación con IRS tales como fluvoxamina. Por tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

trastornos hematológicos: existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas, como por ejemplo sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica, con los IRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman IRS, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (por ejemplo antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos (at), ácido

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acetilsalicílico, los aine) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (por ejemplo, trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

trastornos cardiacos: cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo qt/ torsade de pointes. Por tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos.

fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardiaca (2-6 latidos por minuto).

terapia electroconvulsiva (tec): existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y tec; por tanto, se recomienda precaución.

reacciones de abstinencia: es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitaciones, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes ellos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente.

manía/hipomanía: fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maniaca.

disfunción sexual: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs)/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los isrs/irsn.

fertilidad, embarazo y lactancia

embarazo: los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) durante el embarazo, particularmente a final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de hppn por 1000 embarazos.

no debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo.

algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de exposición durante el tercer trimestre a isrs y puede requerir hospitalización prolongada.

lactancia: fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fertilidad: los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas: fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2022006598 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Inserto para el usuario, Versión: Inserto CCDS000052 versión 13
- Información para el prescriptor, Versión: Información Para Prescribir (IPP) CCDS000052 versión 13

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta de Auto No. 2022006598 del 04 de agosto del 2022, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva dosificación/grupo etario
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y Advertencias
- Inserto para el usuario, Versión: Inserto CCDS000052 versión 13
- Información para el prescriptor, Versión: Información Para Prescribir (IPP) CCDS000052 versión 13

NUEVA DOSIFICACIÓN/GRUPO ETARIO

Posología y Método de Administración:

Depresión:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg o 100 mg, administrados en la noche como una sola dosis. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente hasta que se logre la dosis

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

efectiva. La dosis efectiva es 100 mg por día y debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente. Se han administrado dosis de hasta 300 mg por día. Las dosis mayores de 150 mg deben suministrarse en dosis divididas.

De acuerdo con la declaración de consenso de la OMS, los medicamentos antidepresivos deben continuarse durante al menos 6 meses después de la recuperación de un episodio depresivo. La dosis recomendada de fluvoxamina para la prevención de la depresión recurrente es una sola dosis diaria fija de 100 mg.

Trastorno obsesivo compulsivo:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es 50 mg por día durante 3-4 días. La dosis efectiva usualmente está entre 100 mg y 300 mg por día. La dosis debe aumentarse gradualmente hasta lograr la dosis efectiva de máximo 300 mg por día.

Dosis de hasta 150 mg pueden administrarse como una sola dosis preferiblemente en la noche. Se recomienda que las dosis diarias totales de más de 150 mg se administren en 2 o 3 dosis divididas.

Si se ha obtenido buena respuesta terapéutica, el tratamiento puede continuarse a la dosis ajustada individualmente. Si no se observa mejora dentro de las 10 semanas, debe reconsiderarse el tratamiento con fluvoxamina. Aunque no existen estudios sistemáticos para responder la pregunta de ¿cuánto tiempo debe continuar el tratamiento con fluvoxamina? el trastorno obsesivo compulsivo es una condición crónica y se considera razonable continuar por más de 10 semanas en los pacientes que responden al tratamiento. Se debe ajustar cuidadosamente la dosis considerando las características específicas de cada paciente, manteniéndolo a la dosis efectiva más baja. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse periódicamente. Algunos clínicos defienden la psicoterapia conductual concomitante en los pacientes que responden bien a la farmacoterapia.

Niños y adolescentes:

Se dispone de datos limitados en niños mayores de 8 años y adolescentes tratados con dosis de hasta 100 mg, dos veces al día, durante 10 semanas.

La dosis inicial para niños de 8 años en adelante y para adolescentes es 25 mg por día, preferiblemente al momento de acostarse. Aumentar cada 4-7 días en incrementos de 25 mg según se tolere, hasta que se logre la dosis efectiva. La dosis efectiva usualmente está entre 50 mg y 200 mg por día, la dosis máxima en niños no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda que las dosis totales diarias de más de 50 mg se administren en dos dosis divididas. Si las dos dosis divididas no son iguales, la dosis más grande debe administrarse al momento de acostarse.

Síntomas de abstinencia observados al momento de la interrupción de fluvoxamina:

Debe evitarse la interrupción abrupta. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluvoxamina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de abstinencia. Los síntomas de abstinencia ocurren después de la disminución de la dosis o al momento de la interrupción

del tratamiento, por lo tanto, deberá considerarse el reinicio de la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, a una velocidad más gradual.

Insuficiencia hepática o renal:

Los pacientes que sufren de insuficiencia hepática o renal deben iniciar a una dosis baja y someterse a vigilancia cuidadosa.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

Las tabletas de Luvox® están contraindicadas en combinación con la tizanidina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

El tratamiento con fluvoxamina puede iniciarse:

- **Dos semanas después de la interrupción de un IMAO irreversible o**
- **El siguiente día después de interrumpir un IMAO reversible (p. ej., moclobemida, linezolid).**

Interrumpir el tratamiento con fluvoxamina al menos una semana antes de empezar el tratamiento con cualquier IMAO.

Las tabletas de liberación inmediata de fluvoxamina no deben utilizarse en combinación con ramelteón y pimozida.

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

Embarazo, lactancia.

Contraindicado en menores de 18 años para el tratamiento de la depresión.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Suicidio/Ideas suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con aumento del riesgo de ideas suicidas, el daño autoinfligido y el suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta la remisión significativa. Como podría no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrictamente hasta que se presente la mejoría. En la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe fluvoxamina pueden también estar asociadas con aumento en el riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, cuando se trate pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deberán vigilárseles estrictamente.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio o que presentan un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento tienen mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio y deben vigilarse cuidadosamente durante el tratamiento.

La supervisión estricta de los pacientes y, en particular de los que están en alto riesgo, debe acompañar la farmacoterapia especialmente durante el inicio del tratamiento y después de cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben alertarse sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, conducta o

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y, si estos síntomas se presentan, buscar asesoría médica inmediatamente.

Población pediátrica:

Debido a la falta de experiencia clínica, no puede recomendarse la utilización de fluvoxamina para el tratamiento de la depresión en niños.

Las conductas relacionadas con suicidio (intento de suicidio y pensamiento suicida), y la hostilidad (predominantemente la agresión, las conductas de oposición y el mal genio) fueron más frecuentemente observados en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si con base en las necesidades clínicas, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá vigilarse cuidadosamente con relación a la aparición de síntomas suicidas.

Además, no existen datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Adultos jóvenes (de 18 a 24 años):

Un meta-análisis de ensayos clínicos contralados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Población geriátrica:

Los datos en pacientes adultos mayores no indican diferencias clínicamente significativas en las dosis diarias normales en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la titulación ascendente debe realizarse más lentamente en los adultos mayores y la dosificación debe siempre realizarse con precaución.

Acatisia/Inquietud psicomotora:

La utilización de fluvoxamina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y necesidad de moverse, a menudo acompañada por incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto ocurre más probablemente dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el aumento de la dosis podría ser perjudicial.

Insuficiencia renal y hepática:

Los pacientes que sufren de insuficiencia renal y hepática deben iniciar a dosis bajas y vigilarse cuidadosamente.

El tratamiento con fluvoxamina se ha asociado de forma rara con aumento de las enzimas hepáticas, generalmente acompañado por síntomas clínicos. En dichos casos el tratamiento debe interrumpirse.

Trastornos del sistema nervioso:

Aunque en los estudios con animales fluvoxamina no tuvo propiedades proconvulsivas, se recomienda precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antecedentes de trastornos convulsivos. Fluvoxamina debe evitarse en pacientes con epilepsia inestable y en pacientes con epilepsia controlada debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse si se presentan crisis epilépticas o si aumenta su frecuencia.

En raras ocasiones, se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o eventos similares al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con fluvoxamina, especialmente cuando se administra en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con fluvoxamina debe interrumpirse, si dichos eventos ocurren (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluida confusión, irritabilidad, extrema agitación que progresa a delirio y coma) debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo.

Trastornos metabólicos y de la nutrición:

Como ocurre con otros ISRS, se ha reportado raramente hiponatremia, y parece ser reversible cuando se interrumpe fluvoxamina. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes estuvieron asociados con pacientes mayores.

El control glucémico puede alterarse (es decir, hiperglucemia, hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa), especialmente en las primeras etapas del tratamiento. Cuando fluvoxamina se administra a pacientes con antecedentes conocidos de diabetes mellitus, la dosis de los antidiabéticos podría requerir ajustes.

Las náuseas, algunas veces acompañadas por vómito, son el síntoma más frecuentemente observado asociado con el tratamiento de fluvoxamina. Este efecto secundario usualmente se disminuye dentro de las dos semanas de tratamiento.

Trastornos oculares:

Se ha reportado midriasis en asociación con ISRS tales como fluvoxamina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando fluvoxamina se prescribe en pacientes con aumento en la presión intraocular o en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

Trastornos hematológicos:

Existen reportes de anomalías de sangrado cutáneo tales como equimosis y púrpura, así como manifestaciones hemorrágicas como por ejemplo, sangrado gastrointestinal o hemorragia ginecológica/postparto, con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en pacientes adultos mayores y en pacientes que utilicen concomitantemente medicamentos conocidos por afectar la función de las plaquetas (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los Antidepresivos Tricíclicos (AT), ácido acetilsalicílico, AINEs) o medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado y con condiciones predisponentes (p. ej., trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

Los ISRS/IRSN pueden incrementar el riesgo de hemorragia postparto.

Trastornos cardiacos:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se combinan con fluvoxamina las concentraciones plasmáticas de terfenadina, astemizol o cisaprida pueden aumentarse, lo que resulta en mayor riesgo de prolongación del intervalo QT/Torsade de Pointes. Por lo tanto, fluvoxamina no debe coadministrarse con estos medicamentos.

Fluvoxamina puede causar disminución no significativa de la frecuencia cardíaca (2-6 latidos por minuto).

Trastornos dermatológicos:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de fluvoxamina.

Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento. Si se producen reacciones cutáneas, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con fluvoxamina y se vigilar estrechamente al paciente.

Terapia electroconvulsiva (TEC):

Existe experiencia clínica limitada de administración concomitante de fluvoxamina y TEC, por lo tanto, se recomienda precaución.

Reacciones de abstinencia:

Es posible que con fluvoxamina se presenten reacciones de abstinencia al interrumpir la terapia abruptamente, aunque la evidencia preclínica y clínica disponible no sugieren que este tratamiento produzca dependencia. Los síntomas más frecuentemente reportados en asociación con la suspensión del producto incluyen: mareo, alteraciones sensoriales (incluida parestesia, alteraciones visuales y sensaciones de choque eléctrico), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, cefalea, náuseas y/o vómito, diarrea, inflamación, palpitations, temblor y ansiedad. Generalmente estos eventos son leves a moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes estos pueden ser graves y/o prolongados. Usualmente ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento. Por lo tanto, cuando se interrumpa el tratamiento con fluvoxamina, se aconseja titular gradualmente de acuerdo con las necesidades del paciente.

Manía/Hipomanía:

Fluvoxamina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía.

Fluvoxamina debe interrumpirse en todos los pacientes que entren en la fase maníaca.

Disfunción sexual:

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Existen reportes de disfunción sexual de larga duración donde los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos epidemiológicos sugieren que la utilización de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente en el Neonato (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1.000 embarazos. En la población general ocurre 1 a 2 casos de HPPN por 1.000 embarazos.

No debe utilizarse fluvoxamina durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con fluvoxamina.

Se han descrito casos aislados de síntomas de abstinencia en el neonato después de la utilización de fluvoxamina al final del embarazo.

Algunos neonatos experimentan dificultades para alimentarse y/o respirar, crisis epilépticas, inestabilidad de temperatura, hipoglucemia, temblor, tono muscular anormal, nerviosismo, cianosis, irritabilidad, letargia, somnolencia, vómito, dificultad para dormir y llanto constante después de la exposición durante el tercer trimestre a ISRS y pueden requerir hospitalización prolongada.

Datos observacionales indican un incremento del riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a ISRS en el mes anterior al nacimiento.

Lactancia:

Fluvoxamina se distribuye en la leche materna en cantidades pequeñas. Por lo tanto, el medicamento no debe utilizarse en mujeres que lactan.

Fertilidad:

Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales han demostrado que fluvoxamina deteriora la fertilidad masculina y femenina. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Fluvoxamina no debe utilizarse en pacientes que intentan quedar embarazadas a menos que la condición clínica de la paciente requiera tratamiento con fluvoxamina.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Máquinas:

Fluvoxamina hasta 150 mg no tiene o tiene influencia insignificante sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. No demostró efectos sobre las habilidades psicomotoras asociadas con la conducción y la operación de máquinas en voluntarios sanos. Sin embargo, se ha reportado somnolencia durante el tratamiento con fluvoxamina, por lo tanto, se recomienda precaución hasta que la respuesta de la persona al medicamento se haya determinado.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario, Versión: Inserto CCDS000052 versión 13 y la información para el prescriptor, Versión: Información Para Prescribir (IPP) CCDS000052 versión 13.

3.1.9.5 DOVIR® TABLETAS

Expediente : 20044013
Radicado : 20231079024

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 28/03/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Cada tableta contiene ibuprofeno granulado (ibuprofeno 85% + celulosa microcristalina 6,63% + dióxido de silicio coloidal 5,43% + croscarmelosa sódica 2,94%) 235,3 mg equivalente a ibuprofeno 200.00000 mg, hidrocodona bitartrato 5.00000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

indicado para el manejo del dolor agudo de moderado a severo de cualquier etiología.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. disfunción hepática severa.

advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico. el uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal. el uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

insuficiencia hepática moderada. se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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 1 allegado mediante radicado No. 20231079024
- Información para prescribir Versión 2 allegado mediante radicado No. 20231079024

Nueva dosificación

La dosis usual recomendada de DOVIR® en adultos es de 1 a 2 tabletas cada 6-8 horas, dependiendo de la severidad y el cuadro clínico del paciente. La dosificación dependerá de la gravedad del dolor, el historial previo del paciente, las necesidades analgésicas, el peso corporal y el sexo del paciente. La dosificación adecuada para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada durante el intervalo de dosificación. Se debe buscar la dosis efectiva más baja o el intervalo de dosificación más largo para cada paciente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con DOVIR® debe ser a corto plazo. Se recomienda utilizar la menor dosis posible por el menor tiempo posible. Se debe tener presente que si se usa en exceso puede generar tolerancia y dependencia.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con hipersensibilidad o reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o cualquier otro AINE u otros opioides, ya que podrían presentarse reacciones cruzadas. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con: broncoespasmo, asma, rinitis, pólipos nasales, edema angioneurótico, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, antecedente de enfermedad ácido-péptica y disfunción hepática severa.

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min), insuficiencia hepática moderada. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Al igual que otros productos con acción analgésica- antiinflamatoria, se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan infecciones, ya que pueden enmascarar síntomas como la fiebre, el dolor y la inflamación. Se deben administrar con precaución en pacientes con antecedentes de alergias, especialmente a fármacos.

Pacientes con historial sospecha de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con a hidrocodona. Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.

Analice la disponibilidad de naloxona con todos los pacientes a los que se les recetan analgésicos opioides, así como con sus cuidadores, y considere recetarlos a pacientes que tienen un mayor riesgo de sobredosis de opioides. Estos incluyen pacientes que también están tomando benzodiazepinas u otros depresores del SNC, tienen un trastorno por uso de opioides (OUD) (actual o con antecedentes) o han experimentado una sobredosis de opioides previa.

No se dispone de estudios adecuados que permitan evaluar la seguridad de la combinación de Hidrocodona + Ibuprofeno durante el embarazo y la lactancia. Por esta razón, la utilización de este medicamento durante el embarazo y la lactancia será a criterio médico y sólo si los beneficios potenciales justifican los potenciales riesgos para el feto. Se debe tener presente que los AINEs durante el embarazo (especialmente en el último trimestre) podrían tener efectos adversos sobre el sistema cardiovascular fetal (cierre prematuro del ductus), por lo cual debe evitarse su utilización. Por otra parte, los opioides tomados durante el embarazo podrían generar signos y/o síntomas de alteraciones respiratorios y/o de abstinencia-dependencia en el recién nacido (Síndrome de abstinencia neonatal) potencialmente mortal, por lo cual debe evitarse su utilización. Además, los bebés que nacen dependientes de medicamentos que crean hábito pueden necesitar tratamiento médico durante varias semanas. De tal forma que el uso prolongado de hidrocodona/ibuprofeno durante el embarazo pueden provocar el síndrome de abstinencia

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neonatal de opioides, que pone en peligro la vida si no se reconoce y se trata, en el menor tiempo posible, por un experto en el tema. La hidrocodona y el ibuprofeno pueden pasar a la leche materna y causar somnolencia o problemas respiratorios al bebé lactante.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. De igual manera, como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis.

Los adultos mayores pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento. La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

La hidrocodona puede producir dependencia y por lo tanto tiene potencial de abuso. Se puede desarrollar dependencia física y psicológica tras la administración repetida de este medicamento, por lo que este debe ser prescrito con la misma precaución que otros opioides.

La dependencia física, condición en la cual se requiere la administración continua del medicamento para evitar el síndrome de abstinencia, se hace clínicamente significativa luego de varias semanas de uso continuo, aunque un grado leve de dependencia física puede aparecer después de pocos días de tratamiento. Por lo que el medicamento debe ser tomado tal cual el médico lo prescribe, no dosis más altas a las indicadas o durante más tiempo del prescrito. Se recomienda utilizar la dosis más baja para tratar el dolor.

La tolerancia, que es la condición en la cual se requiere incrementar la dosis para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por una menor duración del efecto analgésico y subsecuentemente por una disminución en la intensidad de la analgesia. La tasa de desarrollo de tolerancia es muy variable entre los pacientes. Es importante hacer énfasis en que el desarrollo de dependencia psicológica es poco probable cuando DOVIR® es usado por corto plazo para el tratamiento de dolor agudo.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) [incluyendo alcohol, marihuana, otras formas de cannabis y benzodiazepinas] de forma concomitante con la hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto antidepresivo de la hidrocodona.

Igualmente, tener en cuenta el riesgo de depresión respiratoria asociada a los opioides, particularmente cuando se utiliza en altas dosis o en pacientes con mayor sensibilidad a los mismos. Debido a que se ha demostrado el riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal asociado a los AINEs y, debido a que DOVIR® contiene un AINE, se recomienda utilizar con precaución, a la dosis más baja y durante el tiempo más corto posible. Igualmente tener presente sus efectos sobre la presión arterial, así como en insuficiencia cardíaca congestiva con relación al riesgo de edemas y retención de líquidos. Puede ocurrir hipertensión de inicio reciente o exacerbación de la hipertensión (los AINEs también pueden afectar la respuesta a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA], los diuréticos tiazídicos o los diuréticos del asa); puede contribuir a eventos cardiovasculares; monitorizar la PA; usar con precaución en pacientes

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con hipertensión. En pacientes con cuadros de dolor abdominal el uso de analgésicos podría enmascarar cuadros clínicos o patologías subyacentes. La depresión respiratoria puede ser grave, o potencialmente mortal. Se debe controlar el patrón respiratorio, especialmente durante el inicio de hidrocodona/ibuprofeno o después de un aumento de dosis.

Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno al igual que otros AINEs pueden aumentar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, especialmente si se utiliza a largo plazo o toma dosis altas, o si padece una enfermedad cardíaca (incluida cirugías de derivación de arteria coronaria). De hecho, las personas sin cardiopatías o factores de riesgo pueden sufrir un ictus o un infarto de miocardio mientras toman AINEs más opioide. Este riesgo puede ocurrir temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso, por esta razón es clave tratar de evaluar el riesgo de estos pacientes, y utilizar Dovor por el tiempo indicado que sea limitado a pocos días.

El uso de opioides como la hidrocodona puede causar insuficiencia suprarrenal. El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Nuevas Reacciones Adversas

Los eventos adversos más frecuentes que pueden presentarse con la combinación de Hidrocodona + Ibuprofeno son: cefalea, mareos, vértigo, somnolencia, estreñimiento, dolor de estómago, acidez estomacal, gas, diarrea, dispepsia, náuseas y vómito.

Otros Eventos adversos que pueden presentarse son: Dolor abdominal, astenia, adinamia, síntomas similares al resfriado y malestar general, palpitaciones, vasodilatación, ansiedad, nerviosismo, confusión, parestesias, alteraciones del pensamiento, anorexia, pérdida de apetito, diarrea, sequedad de boca, flatulencia, epigastralgia, respiración débil o superficial, reflujo, melenas, disnea, reacciones dermatológicas diversas (prurito, eritema, rash, pápulas, sudoración, urticaria), tinitus.

Otros eventos adversos de ocurrencia rara son: Alteración de la frecuencia urinaria, arritmia, suspiros, hipotensión, taquicardia, agitación, alteración del sueño, depresión, euforia, cambios del estado de ánimo, tremor, disfagia, erupción cutánea, apnea del sueño, alteración de la función hepática, artralgias, mialgias, alteraciones respiratorias, alteración de la visión, incontinencia o retención urinaria, alteraciones hematológicas, alteraciones del sistema nervioso, retención de líquidos o edemas y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo severas).

Se debe tener presente que estudios han demostrado que cuando se combina un AINE con un opiáceo, podrían reducirse el requerimiento y la dosis, con lo cual se podría disminuir la incidencia efectos adversos, tales como sedación, somnolencia y náuseas, logrando la posibilidad de una mayor aceptación y adherencia al tratamiento.

Nuevas Interacciones

Inhibidores de la ECA y otros anti-HTA

Estudios sugieren que los AINEs pueden disminuir su efecto antihipertensivo.

Anticolinérgicos

El uso concurrente de anticolinérgicos con hidrocodona puede incrementar los efectos anticolinérgicos, por ejemplo, producir íleo paralítico.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antidepresivos

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con DOVIR® pueden incrementar el efecto del antidepresivo o de la hidrocodona.

Aspirina y otros AINEs

Como con otros medicamentos que contienen AINEs, no se recomienda la administración concomitante de Aspirina y DOVIR® por el potencial aumento de los efectos adversos.

Depresores del SNC

Los pacientes que se encuentren recibiendo opioides, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol, marihuana u otras formas de cannabis o benzodiazepinas) concomitantemente con DOVIR® pueden presentar un efecto aditivo en la depresión del SNC. Por lo que sí se combinan estos medicamentos, la dosis de uno o de ambos, debe disminuirse.

Se han reportado casos de efectos graves cuando se usa concomitantemente marihuana y otras formas de cannabis.

Medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y/o analgésicos ya que pueden interactuar con los opioides causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

Furosemida y otros diuréticos

Ibuprofeno ha mostrado que reduce el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas. Si se administran concomitantemente DOVIR® y furosemida o tiazidas, se debe vigilar estrechamente la función renal de estos pacientes, así como la eficacia del diurético.

Litio

Ibuprofeno ha mostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de litio y disminuye su excreción renal. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas por parte del Ibuprofeno. Por lo que cuando se administra concomitantemente litio y DOVIR®, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de intoxicación por litio.

Metotrexato

Cuando se utiliza metotrexato en combinación con AINEs, se pueden producir eventos adversos severos tales como alteraciones hematológicas, toxicidad gastrointestinal y nefrotoxicidad. Se debe tener en cuenta que los AINEs pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del metotrexato y por consiguiente el riesgo de eventos adversos.

Warfarina y otros anticoagulantes

Los efectos de la Warfarina y los AINEs sobre el sangrado gastrointestinal pueden ser sinérgicos, por lo que los pacientes que consumen estos medicamentos en forma simultánea tienen un riesgo más alto de presentar sangrado gastrointestinal importante.

Interacción con otros inhibidores o inductores de CYP 3A4

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hidrocodona más ibuprofeno interactúa con los inhibidores del citocromo P450 3A4 que pueden provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, lo que puede aumentar riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal. Adicionalmente, la suspensión de un inductor del citocromo P450 3A4 utilizado de forma concomitante puede provocar aumento de la concentración plasmática de hidrocodona. Se debe supervisar a los pacientes que toman hidrocodona/ibuprofeno y cualquier inhibidor de CYP3A4 o al suspender un inductor de CYP3A4 para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados No. 20231079024, el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto e información para prescribir para la asociación de ibuprofeno + hidrocodona (235,3+5 mg) tabletas (Dovir®), en la indicación “...para el manejo del dolor agudo de moderado a severo de cualquier etiología”; así mismo, presenta respuesta a llamado a revisión de oficio emitido bajo Resolución No. 2022026357 del 04 de agosto del 2022 y aclarado en el Acta No. 05 de 2021 SEM numeral 3.3.4 en el sentido de que se requiere a los titulares de medicamentos que contienen opioides que se encuentran en la lista I de la JIFE en asociaciones a dosis fija con analgésicos no opioides para que justifiquen la asociación; y se precisa la indicación de los medicamentos que contienen opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fija al tratamiento de dolor agudo moderado a severo de cualquier origen y al tratamiento del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico. En su respuesta, el interesado presenta PSUR y PGR considerando que con ellos se justifica la asociación, sin embargo, la Sala considera que esta respuesta no resuelve la preocupación en relación con los riesgos de la presencia en el mercado de asociaciones a dosis fija de un opioide de la lista I de la JIFE con un analgésico no opioide, ni la inquietud sobre la dificultad para el ajuste posológico del opioide en caso de uso por más de una semana (dolor crónico moderado a severo de origen oncológico), ni justifica la asociación para uso por pocos días (dolor agudo de moderado a severo).

**3.1.9.6 BOTEMIB 2,5 MG
BOTEMIB®
BOTEMIB 1.0 MG**

Expediente : 20091371 / 20055216 / 20111776
Radicado : 20231080853 / 20231080855 / 20231080846
Fecha : 30/03/2023
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada vial contiene 2,5 mg de bortezomib
- Cada frasco ampolla vial contiene 3,5 mg de bortezomib
- Cada vial contiene 1 mg bortezomib

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Botemib está indicado en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Botemib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes de botemib.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre bortezomib en combinación con otros medicamentos consultar la ficha técnica o resumen de las características de producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Botemib no se debe administrar por vía intratecal.

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 en Vía de Administración para el expediente No. 20111776
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión PRO SCM43220-23/03/2023

Nueva dosificación

El tratamiento con Bortezomib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Bortezomib puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Botemib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Bortezomib. respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia

El tratamiento con Bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bortezomib con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m² deben reducirse a 1,0 miligramo/m²; 1,0 miligramo/m² debe reducirse a 0,7 miligramos/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptaran las medidas expuestas en la tabla

1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente solo podrán ser tratados con Bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con **Bortezomib**.

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib a 1,0 miligramo/m ² o Modificar la pauta de tratamiento de Bortezomib a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Bortezomib

* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc;

*** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Tratamiento de combinación con doxorrubicina liposomal pegilada

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib. Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Combinación con dexametasona

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Ajustes de dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión. Para los ajustes de dosis de Bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona.

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1- 4, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29.

Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para **Bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona
Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 1-4)

Semana	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Día -- -- Día 1 4	Día Día 8 11	Periodo de descanso	Día Día 22 25	Día Día 29 32	Periodo de descanso
M 9 mg/m ² P (60 mg/m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	-- --	Periodo de descanso	-- --	-- --	Periodo de descanso

Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)

Semana	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Día -- -- -- 1	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso
M 9 mg/m ² P (60 mg/m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	--	Periodo de descanso	--	--	Periodo de descanso

B = **Bortezomib**; M = melfalán, P = prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial.

Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con **Bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i>	
- Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25 % en el siguiente ciclo
- Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
- Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla 1.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib. Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver tabla 4).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se a que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

Tabla 4: Posología del tratamiento con **Bortezomib** en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

B + Dx	Ciclos 1 a 4			
	Semana	1	2	3
B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	
Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-	
B + Dx + T	Ciclo 1			
	Semana	1	2	3
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8,11	Período de descanso
	T 50mg	Diario	Diario	-
	T 100mg ^a	-	-	Diario
	Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-
	Ciclos 2 a 4 ^b			
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8,11	Período de descanso
	T 200mg ^a	Diario	Diario	Diario
	Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-

B= **Bortezomib**; Dx= dexametasona, T= talidomida

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante.

Para los ajustes de dosis de Bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia. Además, cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos.

Posología en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados.

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR- CAP) Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21.

Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les

puede administrar 2 ciclos adicionales de Bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/ μ l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μ l
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μ l en pacientes con infiltración de medula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Bortezomib o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 . Para ajustes de dosis, ver la tabla 5 a continuación.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica	
- Neutropenia con fiebre grado ≥ 3 , neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10000 células/ μ l	El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/ μ l y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l. - Si, después de haber interrumpido Bortezomib , la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bortezomib . - Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/ μ l y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²).
- Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Bortezomib el recuento de plaquetas es < 25.000 células/ μ l o ANC < 750 células/ μ l	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 relacionadas con Bortezomib	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla 1.

Además, cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bortezomib con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente.

Grado de insuficiencia	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0x LSN > 1,0x -1,5x LSN	> LSN Cualquiera	Ninguna Ninguna
Moderada	> 1,5x -3x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxalacética sérica;

*AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal. De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal: La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar Bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Nueva vía de administración:

BOTEMIB 1.0 MG: Intravenosa (IV) y Subcutánea (SC)

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes de este medicamento.

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre Bortezomib en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Botemib no se debe administrar por vía intratecal.

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo. Administración intratecal: Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib. Botemib se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal: La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con Bortezomib se asocia muy frecuentemente con toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia y anemia). Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{l}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{l}$. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia. Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zoster: Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB): Cuando rituximab se usa en combinación con Bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica: El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica.

La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con obstrucción intestinal. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del SNA y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones: En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión: El tratamiento con Bortezomib se asocia frecuentemente a hipotensión postural/ortostática. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimento episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática.

Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA).

Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib.

SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia cardíaca: Durante el tratamiento con Bortezomib se ha notificado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma: En los ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Trastornos pulmonares: Se han notificado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib.

Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib. El tratamiento mediante perfusión continua de dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, provocó la muerte en el curso del tratamiento debido a un SDRA temprano. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal: Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática: Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. **Acontecimientos hepáticos:** En pacientes que reciben Bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos notificados incluyen aumentos en

las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral: Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del manto con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes: Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos: Se han notificado poco frecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Precauciones generales: Bortezomib es un agente citotóxico. Por lo tanto, se deberá tener precaución durante la manipulación y la preparación. Se recomienda la utilización de guantes y otras vestimentas protectoras para prevenir el contacto con la piel. Puesto que Botemib carece de conservantes, se aconseja seguir estrictamente una técnica aséptica durante su manipulación.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres: Las pacientes mujeres en edad fértil y los pacientes hombres, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo: No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de Bortezomib. Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib. Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Lactancia: Se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna con Bortezomib.

Fertilidad: No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, piroxia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Mieloma Múltiple: Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía, Herpes simple, Infección fúngica; Poco frecuentes: Infección, Infecciones bacterianas, Infecciones virales, Sepsis, (incluyendo shock séptico), Bronconeumonía, Infección por virus herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea, Infección de oído, Infección por estafilococos, Infección dental; Raras: Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Raras: Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia; Frecuentes: Leucopenia, Linfopenia; Poco frecuentes: Pancitopenia, Neutropenia febril, Coagulopatía, Leucocitosis, Linfadenopatía, Anemia hemolítica; Raras: Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Angioedema, Hipersensibilidad; Raras: Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III. Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo, Secreción inadecuada de hormona antidiurética; Raras: Hipotiroidismo. Trastorno del metabolismo y nutrición: Muy frecuentes: Pérdida de apetito; Frecuentes: Deshidratación, Hipopotasemia, Hiponatremia, Glucemia anormal, Hipocalcemia, Alteraciones enzimáticas; Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento, Hipomagnesemia, Hipofosfatemia, Hiperpotasemia, Hipercalcemia, Hipernatremia, Ácido úrico anormal, Diabetes mellitus, Retención de líquidos; Raras: Hiper magnesemia, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia, Hipovolemia, Hipercloremia, Hiperfosfatemia, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol. Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Trastornos y alteraciones del estado de ánimo, Trastorno de ansiedad, Trastornos y alteraciones del sueño; Poco frecuentes: Trastorno mental, Alucinaciones, Trastorno psicótico, Confusión, Inquietud; Raras: Ideación suicida, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatías, Neuropatía periférica

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sensitiva, Disestesia, Neuralgia; Frecuentes: Neuropatía motora, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo, Disgeusia, Letargo, Cefalea; Poco frecuentes: Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia), Encefalopatía, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales, Parosmia; Raras: Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea), Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal, Parálisis, Paresia, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía. Trastornos oculares: Frecuentes: Hinchazón de ojo, Trastornos de la visión, Conjuntivitis; Poco frecuentes: Hemorragia ocular, Infección de los párpados, Inflamación ocular, Diplopía, Ojo seco, Irritación ocular, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular; Raras: Lesión corneal, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera). Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Vértigo; Poco frecuentes: Disacusia (incluyendo tinnitus), Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos; Raras: Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Taponamiento cardíaco, Parada cardiorrespiratoria, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha), Arritmia, Taquicardia, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico), Miocardiopatía, Disfunción ventricular, Bradicardia; Raras: Aleteo auricular, Infarto de miocardio, Bloqueo auriculoventricular, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal. Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipotensión, Hipotensión ortostática, Hipertensión; Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda, Hemorragia, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción, Hematoma (incluyendo perirrenal), Insuficiencia circulatoria periférica, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular); Raras: Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Tos; Poco frecuentes: Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Hipoxemia, Congestión de vías respiratorias, Hipoxia, Pleuritis, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias; Raras: Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial, Hipocapnia, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estreñimiento; Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Dispepsia, Estomatitis, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico), Trastorno oral, Flatulencia; Poco frecuentes: Pancreatitis (incluyendo crónica), Hematemesis, Hinchazón de los labios, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo), Molestias abdominales, Úlceras bucales,

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enteritis, Gastritis, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Colitis (incluyendo colitis por *Clostridium difficile*), Colitis isquémica, Inflamación gastrointestinal, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal, Trastorno de las glándulas salivales; Raras: Pancreatitis aguda, Peritonitis, Edema lingual, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma, Úlcera y perforación gastrointestinal, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas. Trastornos hepato biliares: Frecuentes: Alteración de las enzimas hepáticas; Poco frecuentes: Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis, Colestasis; Raras: Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Exantema, Prurito, Eritema, Piel seca; Poco frecuentes: Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens- Johnson, Dermatitis, Trastorno capilar, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito, Acné, Ampolla, Trastorno de la pigmentación; Raras: Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético; Frecuentes: Espasmos musculares, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular; Poco frecuentes: Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis, Rigidez articular, Miopatías, Sensación de pesadez; Raras: Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo, Quiste sinovial. Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Insuficiencia renal; Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica, Infección urinaria, Signos y síntomas en las vías urinarias, Hematuria, Retención urinaria, Trastorno de la micción, Proteinuria, Azoemia, Oliguria, Polaquiuria; Raras: Irritación de vejiga; Poco frecuentes: Hemorragia vaginal, Dolor genital, Disfunción eréctil; Raras: Trastorno testicular, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Raras: Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia, Fatiga, Astenia; Frecuentes: Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor, Malestar; Poco frecuentes: Deterioro de la salud física general, Edema facial, Reacción en el lugar de inyección, Trastorno de las mucosas, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación, Complicación relacionada con el catéter, Cambio en la sed, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal, Dolor en el lugar de inyección; Raras: Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección, Hernia (incluyendo de hiato), Deterioro de la cicatrización, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño. Exploraciones complementarias: Frecuentes: Adelgazamiento; Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, Análisis de proteínas anormal, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal, Aumento de la proteína C reactiva; Raras: Gases sanguíneos anormales, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT), Alteración del índice normalizado internacional, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica, Análisis de orina anormal. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes:

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Caídas, Contusiones; Raras: Reacción a la transfusión, Fracturas, Escalofríos, Lesión facial, Lesión articular, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación. Procedimientos médicos y quirúrgicos: Raras: Activación de macrófagos. NE = no especificado.

Linfoma de Células del Manto (LCM): Las reacciones adversas observadas fueron relativamente consistentes con las observadas en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales fueron infección por hepatitis B e isquemia miocárdica. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar. Reacciones adversas identificadas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior y con al menos una relación causal posible o probable con el tratamiento con Bortezomib: Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: Neumonía; Frecuentes: Sepsis (incluyendo shock séptico), Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes, Infecciones bacterianas, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Infección fúngica, Herpes simple; Poco frecuentes: Hepatitis B, Infección, Bronconeumonía. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia febril, Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Linfopenia; Poco frecuentes: Pancitopenia. Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad; Poco frecuentes: Shock anafiláctico. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Disminución del apetito; Frecuentes: Hipopotasemia, Glucemia anormal, Hiponatremia, Diabetes, mellitus, Retención de líquidos; Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral. Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Trastornos y alteraciones del sueño. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia, Neuralgia; Frecuentes: Neuropatías, Neuropatía motora, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo, Disgeusia, Neuropatía autónoma; Poco frecuentes: Desequilibrio del sistema nervioso autónomo. Trastornos oculares: Frecuentes: Trastornos de la visión. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Disacusia (incluyendo tinnitus); Poco frecuentes: Vértigo, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera). Trastornos cardíacos: Frecuentes: Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha), Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular; Poco frecuentes: Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico). Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión, Hipotensión, Hipotensión ortostática. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea, Tos, Hipo; Poco frecuentes: Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo). Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estomatitis, Estreñimiento; Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo, Gastritis, Úlceras bucales, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico), Trastorno oral; Poco frecuentes: Colitis (incluyendo colitis por *Clostridium difficile*). Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático); Poco frecuentes: Insuficiencia hepática. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Trastorno capilar; Frecuentes: Prurito, Dermatitis, Exantema. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Espasmos musculares, Dolor musculoesquelético, Dolor de las extremidades. Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Infección urinaria. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia, Fatiga, Astenia; Frecuentes: Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección,

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Malestar. Exploraciones complementarias: Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, Análisis de proteínas anormal, Adelgazamiento, Aumento de peso.

Otras reacciones adversas observadas que también se mencionan en otra parte del prospecto (ver “advertencias y precauciones”, ver “posología y forma de administración”): reactivación del virus Herpes zóster, reactivación e infección por virus de la Hepatitis B (VHB), Neuropatía periférica.

Nuevas interacciones

- Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.
 - Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir). Se ha observado que el tratamiento concomitante de ketoconazol y Bortezomib (por vía intravenosa) produce un incremento medio de la AUC para Bortezomib.
 - Omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, no produce ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Bortezomib.
 - El uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida. Se ha observado que el tratamiento concomitante de rifampicina y Bortezomib (por vía intravenosa) produce una reducción media del AUC de Bortezomib.
 - Dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no produce efectos significativos en la farmacocinética de Bortezomib.
 - El tratamiento concomitante con melfalán-prednisona y Bortezomib (por vía intravenosa), produce un aumento medio de la AUC que no es clínicamente relevante.
 - Se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.
- Incompatibilidades: Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados para la reconstitución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación en Vía de Administración para el expediente No. 20111776**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**
- **Inserto Versión PRO SCM43220-23/03/2023**

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación

El tratamiento con Bortezomib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Bortezomib puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Botemib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Bortezomib. respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia

El tratamiento con Bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bortezomib con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m² deben reducirse a 1,0 miligramo/m²; 1,0 miligramo/m² debe reducirse a 0,7 miligramos/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptaran las medidas expuestas en la tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente solo podrán ser tratados con Bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con *Bortezomib*.

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir <i>Bortezomib</i> a 1,0 miligramo/m ² o Modificar la pauta de tratamiento de <i>Bortezomib</i> a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con <i>Bortezomib</i> hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de <i>Bortezomib</i> a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender <i>Bortezomib</i>

* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc;

*** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Tratamiento de combinación con doxorrubicina liposomal pegilada

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib. Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Combinación con dexametasona

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ajustes de dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión.

Para los ajustes de dosis de Bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona.

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1- 4, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29.

Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para **Bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona **Bortezomib** dos veces a la semana (ciclos 1-4)

Semana	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Día -- -- Día 1 4	Día Día 8 11	Periodo de descanso	Día Día 22 25	Día Día 29 32	Periodo de descanso
M 9 mg/ m ²) P (60 mg/ m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	-- --	Periodo de descanso	-- --	-- --	Periodo de descanso

Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)

Semana	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Día -- -- -- 1	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso
M 9 mg/ m ²) P (60 mg/ m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	--	Periodo de descanso	--	--	Periodo de descanso

B = **Bortezomib**; M = melfalán, P = prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial.

Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con **Bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i>	
- Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25 % en el siguiente ciclo
- Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
- Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla 1.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Bortezomib**.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de **Bortezomib**. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Acta No. 03 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib. Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver tabla 4).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se a que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

Tabla 4: Posología del tratamiento con **Bortezomib** en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

B + Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	
Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-		
B + Dx + T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8,11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50mg	Diario	Diario	-	-
	T 100mg ^a	-	-	Diario	Diario
	Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8,11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dx 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11		

B= **Bortezomib**; Dx= dexametasona, T= talidomida

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante.

Para los ajustes de dosis de Bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia. Además, cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos.

Posología en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados.

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR- CAP) Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21.

Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/ μ l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μ l
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μ l en pacientes con infiltración de medula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Bortezomib o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 . Para ajustes de dosis, ver la tabla 5 a continuación. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica	
- Neutropenia con fiebre grado ≥ 3 , neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10000 células/ μ l	El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/ μ l y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l. - Si, después de haber interrumpido Bortezomib , la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bortezomib . - Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/ μ l y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²).
- Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Bortezomib el recuento de plaquetas es < 25.000 células/ μ l o ANC < 750 células/ μ l	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 relacionadas con Bortezomib	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla 1.

Además, cuando **Bortezomib** se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto. No hay estudios sobre el uso de **Bortezomib** en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con **Bortezomib** con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente.

Grado de insuficiencia	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	$\leq 1,0x$ LSN $> 1,0x - 1,5x$ LSN	$> LSN$ Cualquiera	Ninguna Ninguna
Moderada	$> 1,5x - 3x$ LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	$> 3x$ LSN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxalacética sérica;

*AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal. De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal: La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar Bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Nueva vía de administración:

BOTEMIB 1.0 MG: Intravenosa (IV) y Subcutánea (SC)

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes de este medicamento.
- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre Bortezomib en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Botemib no se debe administrar por vía intratecal.

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo.

Administración intratecal: Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib. Botemib se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal: La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con Bortezomib se asocia muy frecuentemente con toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia y anemia). Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/μl o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/μl. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgo de hemorragia. Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zoster: Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB): Cuando rituximab se usa en combinación con Bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica: El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica.

La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que

están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con obstrucción intestinal. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del SNA y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones: En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión: El tratamiento con Bortezomib se asocia frecuentemente a hipotensión postural/ortostática. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimento episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática.

Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA).

Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR): Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib.

SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia cardíaca: Durante el tratamiento con Bortezomib se ha notificado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma: En los ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Trastornos pulmonares: Se han notificado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib.

Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib. El tratamiento mediante perfusión continua de dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, provocó la muerte en el curso del tratamiento debido a un SDRA temprano. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal: Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática: Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades. **Acontecimientos hepáticos:** En pacientes que reciben Bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos notificados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral: Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del manto con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes: Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos: Se han notificado poco frecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Precauciones generales: Bortezomib es un agente citotóxico. Por lo tanto, se deberá tener precaución durante la manipulación y la preparación. Se recomienda la utilización de

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

guantes y otras vestimentas protectoras para prevenir el contacto con la piel. Puesto que Botemib carece de conservantes, se aconseja seguir estrictamente una técnica aséptica durante su manipulación.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres: Las pacientes mujeres en edad fértil y los pacientes hombres, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo: No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogéno de Bortezomib. Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib. Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Lactancia: Se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna con Bortezomib.

Fertilidad: No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<$

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Mieloma Múltiple: Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía, Herpes simple, Infección fúngica; Poco frecuentes: Infección, Infecciones bacterianas, Infecciones virales, Sepsis, (incluyendo shock séptico), Bronconeumonía, Infección por virus herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea, Infección de oído, Infección por estafilococos, Infección dental; Raras: Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Raras: Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia; Frecuentes: Leucopenia, Linfopenia; Poco frecuentes: Pancitopenia, Neutropenia febril, Coagulopatía, Leucocitosis, Linfadenopatía, Anemia hemolítica; Raras: Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Angioedema, Hipersensibilidad; Raras: Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III. Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo, Secreción inadecuada de hormona antidiurética; Raras: Hipotiroidismo. Trastorno del metabolismo y nutrición: Muy frecuentes: Pérdida de apetito; Frecuentes: Deshidratación, Hipopotasemia, Hiponatremia, Glucemia anormal, Hipocalcemia, Alteraciones enzimáticas; Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento, Hipomagnesemia, Hipofosfatemia, Hiperpotasemia, Hipercalcemia, Hipernatremia, Ácido úrico anormal, Diabetes mellitus, Retención de líquidos; Raras: Hipermagnesemia, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia, Hipovolemia, Hipercloremia, Hiperfosfatemia, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol. Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Trastornos y alteraciones del estado de ánimo, Trastorno de ansiedad, Trastornos y alteraciones del sueño; Poco frecuentes: Trastorno mental, Alucinaciones, Trastorno psicótico, Confusión, Inquietud; Raras: Ideación suicida, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatías, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia, Neuralgia; Frecuentes: Neuropatía motora, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo, Disgeusia, Letargo, Cefalea; Poco frecuentes: Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia), Encefalopatía, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales, Parosmia; Raras: Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea), Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal, Parálisis, Paresia, Presíncope, Síndrome del tronco

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía. Trastornos oculares: Frecuentes: Hinchazón de ojo, Trastornos de la visión, Conjuntivitis; Poco frecuentes: Hemorragia ocular, Infección de los párpados, Inflamación ocular, Diplopía, Ojo seco, Irritación ocular, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular; Raras: Lesión corneal, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera). Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Vértigo; Poco frecuentes: Disacusia (incluyendo tinnitus), Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos; Raras: Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE. Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: Taponamiento cardiaco, Parada cardiorrespiratoria, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha), Arritmia, Taquicardia, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico), Miocardiopatía, Disfunción ventricular, Bradicardia; Raras: Aleteo auricular, Infarto de miocardio, Bloqueo auriculoventricular, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardiaca, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal. Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipotensión, Hipotensión ortostática, Hipertensión; Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda, Hemorragia, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción, Hematoma (incluyendo perirrenal), Insuficiencia circulatoria periférica, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular); Raras: Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Tos; Poco frecuentes: Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Hipoxemia, Congestión de vías respiratorias, Hipoxia, Pleuritis, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias; Raras: Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial, Hipocapnia, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estreñimiento; Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Dispepsia, Estomatitis, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico), Trastorno oral, Flatulencia; Poco frecuentes: Pancreatitis (incluyendo crónica), Hematemesis, Hinchazón de los labios, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, íleo), Molestias abdominales, Úlceras bucales, Enteritis, Gastritis, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Colitis (incluyendo colitis por *Clostridium difficile*), Colitis isquémica, Inflamación gastrointestinal, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal, Trastorno de las glándulas salivales; Raras: Pancreatitis aguda, Peritonitis, Edema lingual, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma, Úlcera y perforación gastrointestinal, Hipertrofia gingival,

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas. Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Alteración de las enzimas hepáticas; Poco frecuentes: Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis, Colestasis; Raras: Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Exantema, Prurito, Eritema, Piel seca; Poco frecuentes: Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens- Johnson, Dermatitis, Trastorno capilar, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito, Acné, Ampolla, Trastorno de la pigmentación; Raras: Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético; Frecuentes: Espasmos musculares, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular; Poco frecuentes: Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis, Rigidez articular, Miopatías, Sensación de pesadez; Raras: Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo, Quiste sinovial. Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Insuficiencia renal; Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica, Infección urinaria, Signos y síntomas en las vías urinarias, Hematuria, Retención urinaria, Trastorno de la micción, Proteinuria, Azoemia, Oliguria, Polaquiuria; Raras: Irritación de vejiga; Poco frecuentes: Hemorragia vaginal, Dolor genital, Disfunción eréctil; Raras: Trastorno testicular, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Raras: Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia, Fatiga, Astenia; Frecuentes: Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor, Malestar; Poco frecuentes: Deterioro de la salud física general, Edema facial, Reacción en el lugar de inyección, Trastorno de las mucosas, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación, Complicación relacionada con el catéter, Cambio en la sed, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal, Dolor en el lugar de inyección; Raras: Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección, Hernia (incluyendo de hiato), Deterioro de la cicatrización, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño. Exploraciones complementarias: Frecuentes: Adelgazamiento; Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, Análisis de proteínas anormal, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal, Aumento de la proteína C reactiva; Raras: Gases sanguíneos anormales, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT), Alteración del índice normalizado internacional, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica, Análisis de orina anormal. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Caídas, Contusiones; Raras: Reacción a la transfusión, Fracturas, Escalofríos, Lesión facial, Lesión articular, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación.

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Procedimientos médicos y quirúrgicos: Raras: Activación de macrófagos. NE = no especificado.

Linfoma de Células del Manto (LCM): Las reacciones adversas observadas fueron relativamente consistentes con las observadas en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales fueron infección por hepatitis B e isquemia miocárdica. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un \geq 5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar. Reacciones adversas identificadas con una incidencia \geq 1%, incidencia similar o superior y con al menos una relación causal posible o probable con el tratamiento con Bortezomib:

Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: Neumonía; Frecuentes: Sepsis (incluyendo shock séptico), Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes, Infecciones bacterianas, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Infección fúngica, Herpes simple; Poco frecuentes: Hepatitis B, Infección, Bronconeumonía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia febril, Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Linfopenia; Poco frecuentes: Pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad; Poco frecuentes: Shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Disminución del apetito; Frecuentes: Hipopotasemia, Glucemia anormal, Hiponatremia, Diabetes, mellitus, Retención de líquidos; Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Trastornos y alteraciones del sueño.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia, Neuralgia; Frecuentes: Neuropatías, Neuropatía motora, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo, Disgeusia, Neuropatía autónoma; Poco frecuentes: Desequilibrio del sistema nervioso autónomo.

Trastornos oculares: Frecuentes: Trastornos de la visión. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Disacusia (incluyendo tinnitus); Poco frecuentes: Vértigo, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera).

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha), Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular; Poco frecuentes: Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico).

Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión, Hipotensión, Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea, Tos, Hipo; Poco frecuentes: Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo).

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estomatitis, Estreñimiento; Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo, Gastritis, Úlceras bucales, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico), Trastorno oral; Poco frecuentes: Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile).

Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático); Poco frecuentes: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Trastorno capilar; Frecuentes: Prurito, Dermatitis, Exantema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Espasmos musculares, Dolor musculoesquelético, Dolor de las extremidades.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Infección urinaria. Trastornos generales y

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Pirexia, Fatiga, Astenia; Frecuentes: Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección, Malestar. Exploraciones complementarias: Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, Análisis de proteínas anormal, Adelgazamiento, Aumento de peso.

Otras reacciones adversas observadas que también se mencionan en otra parte del prospecto (ver “advertencias y precauciones”, ver “posología y forma de administración”): reactivación del virus Herpes zóster, reactivación e infección por virus de la Hepatitis B (VHB), Neuropatía periférica.

Nuevas interacciones

- Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.
 - Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir). Se ha observado que el tratamiento concomitante de ketoconazol y Bortezomib (por vía intravenosa) produce un incremento medio de la AUC para Bortezomib.
 - Omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, no produce ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Bortezomib.
 - El uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida. Se ha observado que el tratamiento concomitante de rifampicina y Bortezomib (por vía intravenosa) produce una reducción media del AUC de Bortezomib.
- Dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no produce efectos significativos en la farmacocinética de Bortezomib.
- El tratamiento concomitante con melfalán-prednisona y Bortezomib (por vía intravenosa), produce un aumento medio de la AUC que no es clínicamente relevante.
 - Se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.
- Incompatibilidades: Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados para la reconstitución.

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

3.1.9.7 CRESEMBA® 200 MG POLVO LIOFILIZADO ESTERIL PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20148855
Radicado : 20231080747
Fecha : 30/03/2023
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada vial contiene isavuconazol (372,6 mg de sulfato de isavuconazonio equivalente a 200 mg de isavuconazol) 200 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cresemba está indicado en adultos para el tratamiento de

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina b no es apropiada. Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Contraindicaciones:

- O hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- O administración junto con ketoconazol.
- O administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas).
- O administración junto con potentes inductores de la cyp3a4/5 como rifampicina, Rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. Ej. Fenobarbital), Fenitoína y hierba de san juan o con inductores moderados de la cyp3a4/5 como Efavirenz, nafcilina y etravirina
- O pacientes con síndrome de qt cortó familiar

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) allegado mediante radicado No. 20231080747
- Información para prescribir Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) allegado mediante radicado No. 20231080747

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Se puede instaurar un tratamiento dirigido temprano (tratamiento anticipado o basado en el diagnóstico) en espera de la confirmación de la enfermedad a partir de pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica se debe ajustar en consecuencia.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

Cambio a isavuconazol oral

CRESEMBA también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%, ver sección 5.2), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

CRESEMBA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CRESEMBA en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento CRESEMBA se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm. CRESEMBA solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones detalladas sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como, por ejemplo: reacción anafiláctica, hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea (ver sección 4.8). En caso de reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con isavuconazol e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos.

Reacciones asociadas con la perfusión

Durante la administración intravenosa de isavuconazol, se notificaron reacciones asociadas con la perfusión que incluyen hipotensión, disnea, mareos, parestesia, náuseas y dolor de cabeza (ver sección 4.8). Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir la perfusión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con CRESEMBA.

Cardiovascular

Acortamiento de QT

CRESEMBA está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.3). En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, el isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas o hepatitis

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de CRESEMBA debido al aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas. Se han notificado casos de hepatitis con antifúngicos azólicos incluyendo CRESEMBA.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática grave

CRESEMBA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado (ver sección 4.3). Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta.

Sustratos de la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5.

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato.

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes con mucormicosis probada o probable

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de Mucorales, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes (ver sección 5.1). Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición in vitro son muy variables entre géneros y especies del orden de los Mucorales, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que, para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con isavuconazol fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%). Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#} ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, [^] insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^] ,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^{^#}
Poco frecuentes	Hepatomegalia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga, reacción en el sitio de inyección [^]
Poco frecuentes	Edema periférico, [^] malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

* RAM identificada durante la poscomercialización.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con CRESEMBA. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

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 y/o queja de calidad por favor contacte al Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a Infomed.Colombia@knighttx.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) allegado mediante radicado No. 20231080747**
- **Información para prescribir Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) allegado mediante radicado No. 20231080747**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Se puede instaurar un tratamiento dirigido temprano (tratamiento anticipado o basado en el diagnóstico) en espera de la confirmación de la enfermedad a partir de pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica se debe ajustar en consecuencia.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).

Dosis de mantenimiento

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

Cambio a isavuconazol oral

CRESEMBA también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

CRESEMBA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CRESEMBA en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento CRESEMBA se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm. CRESEMBA solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para consultar las instrucciones detalladas sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como, por ejemplo: reacción anafiláctica, hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea. En caso de reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con isavuconazol e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos.

Reacciones asociadas con la perfusión

Durante la administración intravenosa de isavuconazol, se notificaron reacciones asociadas con la perfusión que incluyen hipotensión, disnea, mareos, parestesia, náuseas y dolor de cabeza. Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir la perfusión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con CRESEMBA.

Cardiovascular

Acortamiento de QT

CRESEMBA está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar. En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, el isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas o hepatitis

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de CRESEMBA debido al aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considerar el control de las enzimas hepáticas. Se han notificado casos de hepatitis con antifúngicos azólicos incluyendo CRESEMBA.

Insuficiencia hepática grave

CRESEMBA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado. Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Sustratos de la CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta.

Sustratos de la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5.

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato.

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de Mucorales, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes. Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición in vitro son muy variables entre géneros y especies del orden de los Mucorales, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que, para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con isavuconazol fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#} ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, [^] insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^] ,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^{^#}
Poco frecuentes	Hepatomegalia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga, reacción en el sitio de inyección [^]
Poco frecuentes	Edema periférico, [^] malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

* RAM identificada durante la poscomercialización.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con CRESEMBA. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

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 y/o queja de calidad por favor contacte al Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCAN FARMA S.A., enviando un correo electrónico a Infomed.Colombia@knighttx.com

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) y la información para prescribir Versión 1 basado en SmPC EMA (v.12-22) allegado mediante radicado No. 20231080747

3.1.9.8 POENGATIF® FORTE

Expediente : 20162398
Radicado : 20231082936
Fecha : 31/03/2023
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada ml de solución oftálmica contiene gatifloxacina sesquihidrato equivalente a gatifloxacina anhidra 5 mg

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones:

Poengatif® forte solución oftálmica, es una fluoroquinolona tópica, indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: bacterias aerobias gram-positivas: *Corynebacterium propinquum**, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus xylosum**, *Streptococcus mitis**, *Streptococcus mitis group**, *Streptococcus oralis**, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius**.

Bacterias aerobias gram-negativas: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae**, *Serratia marcescens**.

*la eficacia para este microorganismo fue estudiada en menos de 10 infecciones.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la gatifloxacina, a otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de esta medicación.

Advertencias:

Poengatif® forte solución oftálmica no debe inyectarse subconjuntivalmente, ni introducirse directamente dentro del segmento anterior del ojo.

Poengatif® forte contiene cloruro de benzalconio como conservante, el cual puede depositarse en los lentes de contacto blandos. El paciente deberá colocarse los lentes de contacto blandos 15 minutos después de la aplicación del fármaco. Se reportaron serias y ocasionalmente fatales reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas), luego de la primera dosis en pacientes que recibieron quinolonas sistémicas incluyendo gatifloxacina. Algunas reacciones fueron acompañadas de: colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema, parestesias, obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito.

Discontinuar inmediatamente el tratamiento si ocurre una reacción alérgica con gatifloxacina 0,5% solución oftálmica.

Las reacciones de hipersensibilidad agudas serias pueden requerir un tratamiento de emergencia inmediato.

Poengatif® forte solución oftálmica es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación debe cuidarse de no tocar párpados, pestañas y zonas adyacentes ni ninguna otra superficie con el pico del frasco gotero. Mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado.

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
- Inserto Versión 4127906847 – 12.NOV.20 allegado mediante radicado No. 20231082936

Nueva dosificación

Posología y Modo de administración:

Como posología orientativa en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana se recomienda instilar 1 gota en el/los ojo/s afectado/s, 4 veces por día, durante 7 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado para que justifique la modificación de la dosificación solicitada, dado que no allega información que la sustente.

**3.1.9.9 REVOLADE® TABLETAS 50 MG
REVOLADE® TABLETAS 25 MG**

Expediente : 20019264 / 20019167
Radicado : 20211257705 / 20231101764
 20211257700 / 20231101199
Fecha : 21/04/2023
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 50 mg
- Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (tpi) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (vhc) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (aas) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (smd).

Hepatotoxicidad:

La administración de revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatoiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con tpi que recibieron revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de alt, aspartato-transaminasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con tpi se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo de revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con tpi, se notificaron elevaciones de la alt ≥ 3 veces mayores que el lsn en el 4,7% de los pacientes del grupo de revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc se notificaron valores de alt o ast de al menos el triple del lsn ($\geq 3 \times$ lsn) en el 34% de los pacientes del grupo de revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{Isn}$ en el 76% de los pacientes del grupo de revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con aas sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron revolade junto con h-atg y ciclosporina, se notificaron casos de alt o ast $> 3 \times \text{Isn}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{Isn}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase ii, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con aas refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de alt o ast $> 3 \times \text{Isn}$ acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times \text{Isn}$. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{Isn}$ en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con tpi, infección por el vhc y aas refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de alt, ast y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la udp-glucuronosiltransferasa ugt1a1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos oatp1b1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con revolade si los valores de alt son $\geq 3 \times \text{Isn}$ (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times \text{Isn}$, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- " es progresivo;
- " persiste ≥ 4 semanas;
- " se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- " se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la alt, la ast y la bilirrubina. Los aumentos de la alt que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con tpi o aas refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con aas sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con aas refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de aas los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón α , los pacientes con infección crónica por el vhc y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a

ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de revolade en pacientes con tpi se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípídico). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con revolade).

En los estudios de adultos con tpi, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ete en el ensayo clínico con pacientes de aas refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de aas los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ete en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de revolade y $< 1\%$ de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ete 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron revolade (en todos los casos ete del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con revolade que presentaron algún ete el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con revolade:

En la mayoría de los pacientes con tpi o infección por el vhc, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del tpo-r puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los smd. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un smd. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un smd.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de smd con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el sistema pronóstico internacional (ipss), que recibieron azacitidina en combinación con revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del smd (por ejemplo, a lma). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el ipss en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a lma 21 (12%) pacientes del grupo de revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023000010 y 2022011016 emitido mediante Acta No. 9 de 2022 numeral 3.1.9.7. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión NPI NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto
- Información para prescribir versión NPI NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto
- Declaración sucinta versión NSS NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con Eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día. En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día. En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. [#]
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
$>150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis.
$>250.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria [#] .

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis. Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Anemia aplásica severa

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con AAS refractaria

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o que tengan disfunción hepática y que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
>400 000/ μl	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
>400 000/ μl después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las 3 series celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas $>50\ 000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $>10\ \text{g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $>1 \times 10^9/\text{l}$ durante

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores $<30\,000/\mu\text{l}$, la cifra de hemoglobina hasta $<9\text{ g/dl}$ o la CAN hasta $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha.

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en niños con infección crónica por el VHC o con ASS.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco.

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la TPI, la trombocitopenia

asociada al VHC o la AAS refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAS, consúltese el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Esquema posológico inicial.

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc)

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) o preferiblemente sin calcio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión NPI NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto**
- **Información para prescribir versión NPI NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto**
- **Declaración sucinta versión NSS NA V. 3.1 del 15 de septiembre de 2022 allegado mediante respuesta a auto**

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con Eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. [#]
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
$>150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis.
$>250.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria*.

Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

*** Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25**

Acta No. 03 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

Monitorización y ajuste de la dosis

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Anemia aplásica severa

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con AAS refractaria

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o que tengan disfunción hepática y que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
>400 000/ μl	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
>400 000/ μl después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las 3 series celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas $>50\ 000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $>10\ \text{g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $>1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores $<30\ 000/\mu\text{l}$, la cifra de

hemoglobina hasta <9 g/dl o la CAN hasta $<0,5 \times 109/l$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha.

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en niños con infección crónica por el VHC o con ASS.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco.

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la TPI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAS refractaria. Para el tratamiento de primera línea

de los pacientes con AAS, consúltese el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Esquema posológico inicial.

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc)

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que debe diferenciar el inserto de la información para prescribir.

3.1.9.10 DOLOFF® 5-325 TABLETAS DOLOFF® 7,5-325 TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20082896 / 20087738
Radicado : 20231102043 / 20231102207
Fecha : 21/04/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene acetaminofén granulado dc 90% (acetaminofén 90% y excipientes (almidón pregelatinizado, Povidona k-30 y ácido esteárico 10%) 325.00000 mg, hidrocodona Bitartrato 5.00000 mg.
- Cada tableta recubierta. Contiene acetaminofén granulado dc 90% equivalente acetaminofén base 325.00000 mg, hidrocodona Bitartrato hidrato 7.50000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hidrocodona y/o acetaminofén o a otros derivados opioides, o a alguno de los componentes de la formulación. Hipotensión. No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones:

Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico,

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que, si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepressivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepressivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias: el acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén.

La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén.

Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. La hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista iii. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además, las personas con enfermedades adictivas están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad

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 LME86742 R4 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir Versión 3 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Antes de la prescripción de un Opiode hable con su médico para verificar si ya se utilizaron todas las alternativas pertinentes y previas a los opioides y/o combinación de opioides para el manejo de su dolor.

Se recomienda la dosis más baja de DOLOFF® necesaria para una analgesia adecuada, que debe ajustarse individualmente para cada paciente teniendo en cuenta la gravedad del dolor, el cuadro clínico del paciente, el historial previo del paciente, las necesidades analgésicas, el peso corporal y el sexo del paciente. La dosificación adecuada para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada durante el intervalo de dosificación. Se debe buscar la dosis efectiva más baja o el intervalo de dosificación más largo para cada paciente. La reevaluación continua de la dosis de Hidrocodona + Acetaminofén es necesaria para mantener un control adecuado del dolor, minimizar los efectos adversos y vigilar el desarrollo de adicción, abuso o mal uso.

Los comprimidos de Acetaminofén + Bitartrato de Hidrocodona son administrados por vía oral. Las tabletas recubiertas se deben tomar enteros con agua. El tratamiento con DOLOFF® debe ser a corto plazo. Se recomienda utilizar la menor dosis posible por el menor tiempo posible. Se debe tener presente que si se usa en exceso puede generar tolerancia y dependencia.

Para los pacientes que pueden tener una dependencia física de los opioides, la interrupción brusca del tratamiento con hidrocodona y acetaminofén puede dar lugar a síntomas graves de abstinencia, dolor incontrolado y tendencia al suicidio. Los opioides como hidrocodona no se deben interrumpir de forma abrupta, se recomienda un cronograma de reducción paulatino,

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

colaborativo y específico para minimizar el riesgo de abstinencia y aunque no hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia, debe hablar con su médico tratante al respecto cuando vea el riesgo.

Nuevas contraindicaciones

DOLOFF® (Acetaminofén + Bitartrato de Hidrocodona) no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona y/o Acetaminofén o a algunos de los componentes de la formulación. Tener especial cuidado si el paciente tiene antecedente de hipersensibilidad a opioides, ya que por las similitudes en la estructura química y/o las acciones farmacológicas, no se puede descartar la posibilidad de la sensibilidad alérgica cruzada para los opioides.

Acetaminofén + Bitartrato de Hidrocodona está contraindicado para pacientes con depresión respiratoria grave, asma bronquial aguda o significativa, obstrucción gastrointestinal y reacciones anafilácticas debidas a componentes de la fórmula. Vigile de cerca la depresión respiratoria, especialmente durante el inicio o el aumento de la dosis. La retención de dióxido de carbono por depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y la importancia de obtener asistencia de emergencia de inmediato (p. ej., llamar al 123) en caso de sobredosis conocida o sospechada.

Evite los opioides en pacientes con trastornos respiratorios del sueño de moderados a graves

Nuevas precauciones o advertencias

Pacientes con historial sospecha de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con a hidrocodona. Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos y síntomas, las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico. Se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida, o con reacciones de hipersensibilidad al almidón de maíz, pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio por tableta recubierta, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica.

Las tabletas de bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y/o aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debe seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

La hidrocodona es una sustancia controlada, por lo que puede ser objeto de abuso, uso indebido y trastornos por consumo. Es consecuencia, es vital vigilar a los pacientes para detectar signos de adicción y uso indebido. Además, los pacientes con antecedentes de drogadicción o enfermedad mental tienen un mayor riesgo de adicción. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas y de forma no más frecuente a la ordenada. Si de repente se descontinúan estos medicamentos o la dosis disminuye rápidamente, los síntomas de abstinencia se presentan como, dolor incontrolado, angustia psicológica y riesgo de suicidio. No interrumpa abruptamente los opioides en un paciente que es físicamente dependiente, realice un plan sobre cómo disminuir lentamente la dosis de opioide y continuar controlando el dolor.

En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer una vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática. La Hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda que los pacientes busquen en las etiquetas y/o empaques de otros medicamentos o productos si contienen acetaminofén o paracetamol y no utilizar más de un producto que contenga dicho ingrediente. Se recomienda a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) [incluyendo alcohol y benzodiazepinas] de forma concomitante con la hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto antidepresivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido-5-hidroxiindolacético urinario.

Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo,

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. De igual manera, como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Los opioides pueden interactuar con medicamento serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central (SNC) conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso crónico de opioides puede producir disminución del libido, impotencia o infertilidad.

La Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.

Nuevas reacciones adversas

Se han reportado los siguientes Eventos Adversos con la combinación de Hidrocodona + Acetaminofén: Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño, depresión respiratoria. Se han notificado casos de pérdida de audición neurosensorial progresiva con el uso crónico de Hidrocodona / Acetaminofén que no responde a dosis altas de esteroides pero sí a la implantación coclear. Otros eventos adversos infrecuentes o de rara ocurrencia reportados para cada uno de los fármacos que componen la combinación son:

Acetaminofén: Alteraciones de la función hepática, incluyendo hepatotoxicidad, dispepsia o malestar abdominal, alteración de la función renal incluyendo falla renal y/o nefropatía o nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas (Ej: trombocitopenia), sangrados, reacciones de hipersensibilidad que pueden ir desde reacciones alérgicas en piel (Ej. Urticaria, Rash) hasta severas como shock anafiláctico, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alteraciones respiratorias (Ej. neumonitis).

Bitartrato de hidrocodona: Hipotensión, edema periférico, parestesias, síncope, alteraciones dermatológicas (incluyendo prurito), xerostomía, espasmos o dolores musculoesqueléticos y/o articulares, tremor, ansiedad, nerviosismo, inquietud, disnea, depresión respiratoria, fatiga, disnea, reacciones alérgicas desde a nivel de piel hasta anafilácticas, fiebre, rubor, dependencia de tipo fisiológico y/o psicológico incluyendo signos y síntomas asociados con síndrome de abstinencia, confusión, convulsiones, alucinaciones, depresión mental, hiperexcitación paradójica del sistema nervioso central, alteraciones hepáticas y/o hepatotoxicidad, pérdida de apetito,

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sudoración, taquicardia. Como ocurre con todos los opioides, el efecto secundario más frecuente es la tolerancia, que conduce a dosis cada vez mayores de opioides para mantener el mismo nivel de control del dolor y la dependencia física. Los consumidores de opiáceos también sufren cambios endocrinos en el organismo, que incluyen, entre otros, disfunción sexual, depresión y disminución de los niveles de energía, como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotrópico. Además, la hiperalgesia inducida por opioides es un fenómeno reconocido recientemente después de que los pacientes experimentaran un aumento del dolor a pesar de dosis crecientes de opioides.

Otras reacciones adversas que se han identificado relacionadas al Sistema Nervioso Central son letargia, nubosidad mental, deterioro físico y mental, miedo, ansiedad, disforia, cambios de humor; relacionados al sistema genitourinario como espasmo ureteral, retención urinaria y espasmo de los esfínteres vesicales; y, dermatológicos como prurito y erupciones cutáneas.

Nuevas Interacciones

Debido a que este medicamento contiene Acetaminofén, se pueden presentar las siguientes interacciones: Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K.

Se recomienda NO consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.

Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inductores del citocromo P450 CYP3A4, ya que podría disminuir la concentración plasmática de la Hidrocodona, lo que pueda dar lugar a una disminución de la eficacia; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son rifampicina, carbamazepina y fenitoína. De manera inversa, fármacos inhibidores de CYP3A4 / CYP2D6 (como p. ej. Eritromicina, ketoconazol y el ritonavir) podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de la Hidrocodona, lo que puede dar lugar a un aumento o prolongación de los efectos opioides.

El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central (incluido alcohol, marihuana u otras formas de cannabis) o benzodiazepinas debido a su efecto farmacológico aditivo podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

El uso concomitante con fármacos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, triptanes, antagonistas de los receptores 5-HT₃) o con fármacos que afectan al sistema neurotransmisor de la serotonina (mirtazapina,

trazodona, tramadol ciclobenzaprina, metaxalona, inhibidores de la monoaminoxidasa) puede dar lugar al síndrome serotoninérgico.

La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con otros analgésicos opioides (butorfanol, nalbufina, pentazocina) puede llevar a reducir el efecto analgésico de los opioides y/o precipitar síntomas de abstinencia. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con relajantes musculares puede potenciar la acción bloqueante neuromuscular y puede inducir un mayor grado de depresión respiratoria. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con otros diuréticos puede reducir la eficacia de los diuréticos debido a la inducción de la hormona antidiurética. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento grave.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) [incluyendo alcohol y benzodiazepinas] de forma concomitante con la hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados No. 20231102043 / 20231102207, el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto e información para prescribir para la asociación de acetaminofén + hidrocodona (325+5 mg / 325+7,5 mg) tabletas (Doloff®), en la indicación “Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo”; así mismo, presenta respuesta a llamado a revisión de oficio emitido bajo Resolución No. 2022026359 del 04 de agosto del 2022 y aclarado en el Acta No. 05 de 2021 SEM numeral 3.3.4 en el sentido de que se requiere a los titulares de medicamentos que contienen opioides que se encuentran en la lista I de la JIFE en asociaciones a dosis fija con analgésicos no opioides para que justifiquen la asociación; y se precisa la indicación de los medicamentos que contienen opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fija al tratamiento de dolor agudo moderado a severo de cualquier origen y al tratamiento del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico. En su respuesta, el interesado presenta PSUR y PGR considerando que con ellos se justifica la asociación, sin embargo, la Sala considera que esta respuesta no resuelve la preocupación en relación con los riesgos de la presencia en el mercado de asociaciones a dosis fija de un opiode de la lista I de la JIFE con un analgésico no opiode, ni la inquietud sobre la dificultad para el ajuste posológico del opiode en caso de uso por más de una semana (dolor crónico moderado a severo de origen oncológico), ni justifica la asociación para uso por pocos días (dolor agudo de moderado a severo).

3.1.9.11 PEDITRACE (ELEMENTOS TRAZA PEDIATRICOS)

Expediente : 19901161
Radicado : 20211275729 / 20231060502
Fecha : 10/03/2023
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada por mL contiene CLORURO DE ZINC (ZN = 250 mcg) 521 µg, CLORURO DE COBRE *2 H₂O (CU= 20 µg) 53,7 µg, CLORURO DE MANGANESO * 4 H₂O (MN =1 µg) 3,6 µg, SELENITO DE SODIO * 5 H₂O (SE = 2 µg), 6,66 µg, FLUORURO DE SODIO (F = 57 µg), 126 µg, YODURO DE POTASIO (I = 1 µg) 1,31 µg

Forma farmacéutica: solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Indicado en niños prematuros bebés nacidos a término e infantes que necesitan nutrición para suplir las necesidades basales de elementos traza.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2021-06-28 allegado mediante radicado No. 20211275729

Dosis y administración:

Recién nacidos y niños (con un peso de 15 kg o menos): Los requerimientos basales de los elementos traza incluidos son cubiertos con 1 mL de Peditrace por kg de peso corporal por día hasta una dosis máxima diaria de 15 mL.

Niños (con un peso de 15 kg o más): Una dosis diaria de 15 mL de Peditrace debe cumplir con los requerimientos basales de los elementos traza.

Método de administración:

Peditrace no debe ser administrado sin diluir.

Peditrace no debe administrarse hasta que la función renal esté establecida, usualmente durante el segundo día de vida.

La infusión debe ser administrada a una velocidad de infusión muy lenta (el período de infusión mínimo es de 8 horas) y debe realizarse con una bomba de infusión apropiada o un contador automático de velocidad de goteo.

La adición de Peditrace debe ser realizada asépticamente en un plazo de una hora antes del inicio de la infusión. Para minimizar el riesgo de infección, la infusión debe ser usada dentro de 24 horas.

Debido a que los requerimientos de elementos traza pueden variar en distintas condiciones clínicas, estas sustancias pueden tener que ser adicionadas según sea apropiado para cada paciente.

Los requerimientos de potasio y sodio también varían bajo distintas condiciones clínicas. Peditrace no está destinado a cumplir con estos requerimientos.

Los pacientes que presentan condiciones en donde existen pérdidas mayores a lo normal de elementos traza, o aquellos que requieren nutrición intravenosa prolongada deben ser monitoreados bioquímicamente para confirmar que los requerimientos se están cumpliendo adecuadamente.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Wilson

Nuevas precauciones o advertencias

Se debe administrar bajo supervisión especializada, especialmente en pacientes con desbalances pre- existentes, con falla renal o enfermedad hepática. Peditrace debe ser utilizado con precaución en condiciones donde la excreción en la bilis esté reducida, particularmente cuando la enfermedad hepática colestásica esté presente y/o cuando la excreción urinaria esté marcadamente reducida.

Los pacientes con dichas condiciones requieren un monitoreo bioquímico cuidadoso ya que la excreción de elementos traza puede disminuir significativamente

Los pacientes que requieren nutrición parenteral total de largo plazo (TPN por sus siglas en inglés), definida como mayor a un mes de duración, deberán contar con niveles basales de sangre total o niveles de manganeso sérico dentro o por debajo del rango normal y función hepática normal previo a la administración de Peditrace.

Los niveles de manganeso y la función hepática deberán ser monitoreados regularmente, de manera mensual, mientras el paciente reciba Peditrace.

La administración de Peditrace deberá ser suspendida si los niveles de manganeso aumentan a niveles potencialmente tóxicos o si desarrolla colestasis.

Nuevas Reacciones Adversas

No se han reportado efectos indeseables relacionados con los elementos traza en Peditrace.

Se ha observado tromboflebitis superficial cuando se administró Peditrace conteniendo glucosa. Sin embargo, no es posible deducir si esta reacción es atribuible a la infusión de elementos traza o no.

Reacciones alérgicas al yodo pueden ocurrir luego de la aplicación tópica. No se conoce que ocurran reacciones adversas como consecuencia del uso de niveles de dosificación recomendados de yoduro intravenoso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 2021-06-28 allegado mediante radicado No. 20211275729**

Dosis y administración:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Recién nacidos y niños (con un peso de 15 kg o menos): Los requerimientos basales de los elementos traza incluidos son cubiertos con 1 mL de Peditrace por kg de peso corporal por día hasta una dosis máxima diaria de 15 mL.

Niños (con un peso de 15 kg o más): Una dosis diaria de 15 mL de Peditrace debe cumplir con los requerimientos basales de los elementos traza.

Método de administración:

Peditrace no debe ser administrado sin diluir.

Peditrace no debe administrarse hasta que la función renal esté establecida, usualmente durante el segundo día de vida.

La infusión debe ser administrada a una velocidad de infusión muy lenta (el período de infusión mínimo es de 8 horas) y debe realizarse con una bomba de infusión apropiada o un contador automático de velocidad de goteo.

La adición de Peditrace debe ser realizada asépticamente en un plazo de una hora antes del inicio de la infusión. Para minimizar el riesgo de infección, la infusión debe ser usada dentro de 24 horas.

Debido a que los requerimientos de elementos traza pueden variar en distintas condiciones clínicas, estas sustancias pueden tener que ser adicionadas según sea apropiado para cada paciente.

Los requerimientos de potasio y sodio también varían bajo distintas condiciones clínicas. Peditrace no está destinado a cumplir con estos requerimientos.

Los pacientes que presentan condiciones en donde existen pérdidas mayores a lo normal de elementos traza, o aquellos que requieren nutrición intravenosa prolongada deben ser monitoreados bioquímicamente para confirmar que los requerimientos se están cumpliendo adecuadamente.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Wilson

Nuevas precauciones o advertencias

Se debe administrar bajo supervisión especializada, especialmente en pacientes con desbalances pre- existentes, con falla renal o enfermedad hepática. Peditrace debe ser utilizado con precaución en condiciones donde la excreción en la bilis esté reducida, particularmente cuando la enfermedad hepática colestásica esté presente y/o cuando la excreción urinaria esté marcadamente reducida.

Los pacientes con dichas condiciones requieren un monitoreo bioquímico cuidadoso ya que la excreción de elementos traza puede disminuir significativamente

Los pacientes que requieren nutrición parenteral total de largo plazo (TPN por sus siglas en inglés), definida como mayor a un mes de duración, deberán contar con niveles basales de sangre total o niveles de manganeso sérico dentro o por debajo del rango normal y función hepática normal previo a la administración de Peditrace.

Los niveles de manganeso y la función hepática deberán ser monitoreados regularmente, de manera mensual, mientras el paciente reciba Peditrace.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de Peditrace deberá ser suspendida si los niveles de manganeso aumentan a niveles potencialmente tóxicos o si desarrolla colestasis.

Nuevas Reacciones Adversas

No se han reportado efectos indeseables relacionados con los elementos traza en Peditrace.

Se ha observado tromboflebitis superficial cuando se administró Peditrace conteniendo glucosa. Sin embargo, no es posible deducir si esta reacción es atribuible a la infusión de elementos traza o no.

Reacciones alérgicas al yodo pueden ocurrir luego de la aplicación tópica. No se conoce que ocurran reacciones adversas como consecuencia del uso de niveles de dosificación recomendados de yoduro intravenoso.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2021-06-28 allegado mediante radicado No. 20211275729.

3.1.9.12 CLOB-X® SHAMPOO

Expediente : 19950400
Radicado : 20231083562 / 20231110664
Fecha : 27/04/2023
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición:
Cada 100g contienen 0,05g de propionato de clobetasol

Forma farmacéutica: Emulsión (Champú)

Indicaciones:
Psoriasis del cuero cabelludo

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes. El champú clobex 500 µg/g no debe aplicarse sobre aquellas zonas de la piel afectadas por infecciones bacterianas, víricas (varicela, herpes simple, herpes zoster), fúngicas o parasitarias, heridas ulcerosas y trastornos específicos de la piel (tuberculosis cutánea, trastornos causados por sífilis). Hay que evitar la aplicación del champú clobex 500 µg/g en ojos y párpados (riesgo de glaucoma y cataratas). Niños menores de 18 años de edad.

Advertencias especiales y precauciones de uso
Hay posibilidad de hipersensibilidad a los corticosteroides. Por lo tanto, el uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con hipersensibilidad a otros corticosteroides. El tratamiento continuo a largo plazo con corticosteroides, el uso de cofias oclusivas y el tratamiento de superficies grandes, en particular en los niños, puede favorecer la absorción y conducir a un mayor riesgo de toxicidad sistémica. En tales casos, la supervisión médica debe aumentar y los pacientes pueden someterse a una exploración periódica que evalúe la supresión del eje

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hipotalámico-hipofisario-adrenal (hpa). La absorción sistémica de corticosteroides tópicos como consecuencia del uso prolongado, en particular en superficies grandes, ha provocado supresión adrenal reversible con posible insuficiencia glucocorticosteroide y manifestaciones del síndrome de cushing en algunos pacientes. Tales efectos sistémicos se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Empero, la interrupción brusca puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda, sobre todo en niños. Hay que utilizar los corticosteroides tópicos con precaución, ya que puede existir tolerancia (taquifilaxia), así como toxicidad local, a saber, piel atrofiada, infección y telangiectasias cutáneas. El champú clobex 500 µg/g solo está previsto para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo y no se debe utilizar para el tratamiento de otras zonas de la piel. En particular, el uso del champú clobex 500 µg/g sobre la cara, zonas intertriginosas (axilas y regiones genitoanales) y en otras superficies erosivas de la piel no es recomendable, ya que el riesgo de efectos secundarios como alteraciones atróficas, telangiectasias, dermatitis inducida por corticosteroides o infección secundaria podría aumentar. La cara, más que otras zonas del cuerpo, puede presentar variaciones atróficas después del tratamiento prolongado con corticosteroides potentes de aplicación tópica. En raros casos, el tratamiento (o interrupción) de la psoriasis con corticosteroides provoca psoriasis pustulosa generalizada después de una aplicación tópica intensiva y prolongada. El uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con acné vulgar, rosácea o dermatitis perioral.

La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento. Si el champú clobex 500 µg/g entra en el ojo, hay que enjuagar con abundante cantidad de agua. Hay que instruir a los pacientes sobre el uso del champú clobex 500 µg/g durante el mínimo tiempo necesario para la consecución de los resultados deseados. Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato. Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Población pediátrica

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos también puede conllevar retraso en el crecimiento para este grupo. El uso del champú clobex 500 µg/g no es recomendable en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad. Si el champú clobex 500 µg/g se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, se requerirá una revisión semanal del tratamiento.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 04 allegada mediante radicado No. 20231110664
- Información para prescribir versión 04 allegada mediante radicado No. 20231110664

Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINISTRACION:

Para uso cutáneo.

Aplicar una vez al día directamente sobre el cuero cabelludo seco. Separar el cabello de manera de dejar expuesta la zona afectada.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posicionar el envase sobre la lesión y dejando que el producto fluya del envase naturalmente oprimiendo suavemente el envase, aplicar una pequeña cantidad de shampoo directamente sobre la lesión, evitando el contacto con la piel del rostro, ojos o labios. En caso de contacto, enjuagar con abundante agua. Esparcir el producto de manera de cubrir completamente con una capa fina y uniforme la zona lesionada. Masajear suavemente en la lesión y aplicar en las lesiones adicionales. Lavar las manos inmediatamente después de la aplicación.

Dejar actuar el producto durante 15 minutos sin mojar la cabeza, luego mojar con agua, enjabonar el cuero cabelludo y enjuagar todas las zonas que tuvieron contacto con el producto (ej.: manos, rostro, cuello, hombros).

Evitar el contacto con los ojos y labios. Minimizar el contacto con zonas no afectadas del cuerpo. Si bien no es necesario lavar el cabello luego de la aplicación, puede emplearse un shampoo cosmético.

Un volumen equivalente a media cucharada sopera (7,5 mL), es suficiente para cubrir todo el cuero cabelludo.

Si la mejora no se logra dentro de las 4 semanas, puede ser necesario hacer una re-evaluación del diagnóstico.

El tratamiento está limitado a un máximo de 4 semanas.

Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo.

No deberá emplearse con vendajes oclusivos a menos que el medico así lo determine. El total de dosis administrada no debe superar los 50 gramos por semana.

El Clobetasol Propionato pertenece a la clase más potente de corticoesteroides tópicos (Grupo IV), su uso prolongado puede generar efectos indeseables serios. Si el tratamiento con corticoesteroides tópicos está clínicamente justificado para más de 4 semanas, se debe considerar un corticoesteroide menos potente. Se pueden usar ciclos repetidos pero cortos de Clobetasol Propionato para controlar las exacerbaciones.

Nuevas precauciones o advertencias

Generales:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo vigilancia médica. Puede observarse hipersensibilidad a los corticoides.

No se recomienda el uso de Clobetasol Propionato en pacientes hipersensibles a otros corticoides.

Se ha informado de casos de infecciones graves de osteonecrosis (incluyendo fascitis necrotizante) e inmunosupresión sistémica (que a veces produjo lesiones de sarcoma de Kaposi reversibles) con el uso de largo plazo de clobetasol propionato más allá de las dosis recomendadas (ver dosis y administración). En algunos casos, los pacientes utilizaron concomitantemente otros corticoesteroides potentes orales/tópicos o inmunosupresores (como metotrexato, micofenolato de mofetilo). Si el tratamiento con corticoesteroides más allá de las 4

semanas esta clínicamente justificado, debe considerarse una preparación de corticoesteroides menos potente.

El clobetasol propionato es un corticoide tópico altamente potente.

Se conoce que los corticoides tópicos inducen tolerancia, atrofia de piel, infecciones, telangiectasias y, reversiblemente supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). El tratamiento en grandes superficies o terapias continuas prolongadas con corticoides o el uso de vendajes oclusivos puede incrementar la absorción y aumentar el riesgo de efectos sistémicos. En tales casos, debe evaluarse a los pacientes periódicamente sobre evidencias de la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

La absorción de los corticoesteroides tópicos ha causado supresión adrenal reversible con el potencial de insuficiencia de glucocorticoesteroides, manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria en algunos pacientes. Tales efectos se resuelven cuando se detiene el tratamiento.

Descontinuar el tratamiento abruptamente puede producir insuficiencia renal aguda.

El clobetasol propionato no debe ser aplicado sobre áreas como axilas, regiones genito-anales, o cualquier otra superficie erosiva de la piel ya que puede incrementar el riesgo de eventos atópicos tales como cambios atróficos, telangiectasias o dermatitis cortico- inducida.

Los pacientes con diabetes mellitus grave deben tratarse con especial precaución y vigilarse de cerca para detectar efectos secundarios.

Clobetasol Propionato no es recomendable en pacientes con Acné vulgar, Rosácea o dermatitis perioral. La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Los pacientes deben ser instruidos en el uso de las cantidades mínimas y el tiempo necesario para lograr el resultado deseado. Si clobetasol propionato entra en el ojo, el ojo afectado debe enjuagarse con abundante cantidad de agua.

Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición.

Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato. Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de Clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada gramo que es equivalente a 10% p/p. Puede causar sensación de ardor en la piel dañada.

Alteración visual

Puede reportarse alteración visual con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe considerarse remisión a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como corioretinopatía serosa central (CSCR) que se ha reportado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Uso Pediátrico:

No está recomendado el uso de Clobetasol Propionato en pacientes entre 2 y 18 años. Y está contraindicado en niños menores de 2 años.

Si Clobetasol Propionato es formulado en pacientes de menos de 18 años, se debe revisar la evolución del tratamiento semanalmente.

Pacientes Geriátricos:

Los ensayos clínicos con Clobetasol Propionato no incluyen cantidad suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden diferente con relación a pacientes más jóvenes.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

Clob x® 500 microgramos/g champú no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática grave deben ser tratados con especial precaución y controlados de cerca por si presentan efectos secundarios.

EN LA SECCIÓN INFORMACIÓN PARA PACIENTE

- Cuando utilice Clob-X® Shampoo, solo debe aplicarse en el cuero cabelludo. No lo utilice como un shampoo de uso diario o en otras zonas del cuerpo, y no lo utilice tampoco como gel de ducha, jabón corporal o espuma de baño.
- Cuando aplique Clob-X® Shampoo sobre el cuero cabelludo, no debe cubrir la zona de tratamiento (gorro de baño) ya que esto puede hacer que el clobetasol pase a través de la piel y afecte a otras partes del cuerpo.
- Cuando aplique Clob-X® Shampoo, evite el contacto con el rostro, párpados, axilas, superficie de la piel erosionada (agrietada) o zonas genitales. Enjuague de inmediato con agua si el producto se extiende a una zona fuera del cuero cabelludo.
- Si Clob-X® Shampoo penetra accidentalmente en los ojos, enjuague con abundante agua. Si persiste la irritación, consulte a su médico.
- Si no nota mejoría de la psoriasis del cuero cabelludo, acuda a su médico.
- Póngase en contacto con su médico tratante si presenta visión borrosa y/o otras alteraciones visuales.
- Consulte con su médico tratante o farmacéutico si experimenta dolor óseo de reciente aparición o un empeoramiento de síntomas óseos previos durante un tratamiento con Clob-X Shampoo, especialmente si ha utilizado Clob-X Shampoo por un tiempo prolongado o repetidamente.
- Si usted usa otro medicamento bien sea tópico u oral que dentro de su composición contenga corticoesteroides, u otro activo cuya finalidad sea controlar su sistema inmune (Por ejemplo, para el control de una enfermedad autoinmune o control después de un trasplante) El uso concomitante de Clob x® Shampoo con este tipo de medicamentos puede resultar en serias infecciones.

Alteración visual

Puede reportarse alteración visual con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe considerarse la remisión a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como corioretinopatía serosa portado después del uso esteroides sistémicos y tópicos.

Insuficiencia renal

Clob x® 500 microgramos/g champú no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática grave deben ser tratados con especial precaución y controlados de cerca por si presentan efectos secundarios.

Niños y Adolescentes

Si este medicamento ha sido indicado a un niño o un adolescente menor de 18 años, debe consultar con su médico semanalmente antes de continuar con el tratamiento.

Otros medicamentos y Clob-X® Shampoo Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Clob-X® Shampoo con alimentos y bebidas
No hay datos disponibles.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Si está embarazada o está en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o planifica tener un hijo, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Clob-X® Shampoo no tiene o tiene muy poca influencia en la conducción o en el uso de máquinas.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada gramo que es equivalente a 10% p/p.

Puede causar sensación de ardor en la piel dañada.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas son clasificadas por Sistema Clase de Órgano y frecuencia, usando la siguiente convención: muy frecuente ($> 1/10$), frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($> 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raro ($> 1/100000$), desconocido (no puede ser estimado a partir de datos disponibles incluyendo experiencia post-marketing).

Sistema Clase de órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Inmune	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos Sistema Endocrino	Poco frecuente	Supresión adrenal Síndrome de Cushing
Trastornos Sistema Nervioso	Poco frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Poco frecuente	Escozor ocular/quemazón Iritación ocular Molestia ocular Glaucoma*
	Desconocido	Visión borrosa
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Frecuente	Sensación de ardor en la piel Foliculitis
	Poco frecuente	Dolor en la piel Malestar en la piel Prurito Acné Edema en la piel Telangiectasia Psoriasis (agravada) Alopecia Piel seca Urticaria Atrofia de la piel Iritación de la piel Opresión en la piel
	Poco frecuente	Dermatitis alérgica por contacto* Eritema* Erupción*

*Experiencia post-marketing

Ya que la exposición al Clobetasol Propionato solo es durante 15 minutos cada día, es muy poco probable que haya absorción sistémica, por tanto, el riesgo que se suscite la supresión del eje HPA es muy baja comparada con otros corticoesteroides que no se enjuagan. Dado el caso y se presente una supresión del eje HPA, es probable que sea transitoria con un rápido retorno a los valores normales. Se ha informado de cataratas cuando se aplicaron corticosteroides en los ojos o párpados.

Se han notificado casos de inmunosupresión e infecciones oportunistas en caso de uso prolongado de corticosteroides tópicos potentes en raras ocasiones.

Se puede observar retraso del crecimiento en niños en caso de absorción sistémica de corticosteroides tópicos. Aunque no se ha observado con Clob x® 500 microgramos / g shampoo, el tratamiento prolongado y / o intensivo con preparaciones de corticosteroides potentes puede causar estrías, púrpura y psoriasis pustulosa generalizada.

Pueden producirse efectos de rebote tras la interrupción del tratamiento.

Cuando se aplican en la cara, los corticosteroides muy potentes también pueden inducir dermatitis perioral o empeorar la rosácea.

Hay informes de cambios de pigmentación, erupciones pustulosas e hipertrichosis con corticosteroides tópicos.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas con Clob x®, no utilice el champú Clob x® hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- Suspenda el uso de este medicamento y comunique a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy probable que ocurra si ha utilizado el champú Clob x® por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.
- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente: -La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente. -Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.
- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clob x® en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clob x® en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).
- La aplicación del champú Clob x® en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clob x® debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad:

Embarazo:

No existe adecuada información sobre el uso de Clobetasol Propionato en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva; sin embargo, el riesgo potencial en humanos es desconocido.

Debe ser evaluado si el beneficio de usar el producto justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

Los corticoides pasan a la leche materna cuando son administrados en forma sistemática. Clobetasol Propionato no debe ser prescrito a mujeres en período de lactancia a menos que sea claramente indicado.

Fertilidad:

No hay datos clínicos disponibles.

EN LA INFORMACIÓN PARA PACIENTE

- **POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Este producto contiene 100 mg de etanol por cada gramo (10% v/v) lo que puede generar sensación de ardor en la piel irritada y/o afectada.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar reacciones adversas, aunque no todas las personas sean afectadas. Clob- X® Shampoo puede causar las siguientes reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sensación de quemazón de la piel.
- Inflamación de uno o más folículos pilosos.

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Trastornos endocrinos (como supresión adrenal, síndrome de Cushing) se han observado con esteroides tópicos potentes, especialmente cuando se aplican en zonas extensas o durante periodos prolongados.
- escozor o quemazón en los ojos.
- Irritación de los ojos.
- Molestia ocular
- Glaucoma
- Hipersensibilidad
- Dolor de cabeza
- Dolor cutáneo
- Malestar cutáneo
- Visión borrosa
- Picor
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasias (las venas bajo la superficie de su piel pueden volverse más visibles)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Caída del cabello
- Sequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia de la piel (adelgazamiento de la piel)
- Irritación de la piel
- Tirantez de la piel
- Dermatitis alérgica de contacto
- Eritema
- Erupción
- La Irritación, picor, urticaria, pequeñas venitas visibles, o adelgazamiento de la piel alrededor de las zonas tratadas son generalmente de carácter leve a moderado.

No conocidas (La frecuencia no puede ser estimada por pocos datos disponibles)

- Visión borrosa.

Si tiene cualquier signo de intolerancia local como sensación de quemazón o enrojecimiento en las zonas que han sido tratadas, no use Clob-X Shampoo hasta que hayan desaparecido estos síntomas. Si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es más probable que suceda si se utiliza Clob-X® Shampoo durante más tiempo que el indicado), o si observa hinchazón de los párpados, rostro o labios, lo que indica que puede ser alérgico al producto o padecer una infección de la piel, interrumpa el uso del medicamento e informe a su médico lo antes posible.

- Usar una cantidad abundante o conservar el producto sobre el cuero cabelludo durante más de 15 minutos puede:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Provocar un adelgazamiento de la piel y que de esta forma se dañe con mayor facilidad.
- Permitir que el principio activo pase a través de la piel; esto puede afectar a otras partes del cuerpo, especialmente a los niños y durante el embarazo.
- Uso repetido de esteroides tópicos por tiempo prolongado En ocasiones se puede producir erupciones pustulares (grandes granos) y cambios en el crecimiento del cabello y en la coloración de la piel. Se pueden apreciar estrías (marcas de estiramiento) y púrpura (moretones).
- Si padece rosácea (eritema facial asociado a enrojecimiento de la piel y posible aparición de papulopústulas) la aplicación de Clob-X® Shampoo en el rostro puede agravar el estado de su piel.
- La aplicación de Clob-X® Shampoo en el rostro puede producir dermatitis perioral (sarpullido en forma de manchas rojas alrededor de la boca).
- La aplicación de Clob-X® Shampoo en la piel puede causar adelgazamiento de la piel por lo que nunca debe utilizarse en el rostro o en otras zonas de piel distintas del cuero cabelludo.
- Para evitar las interacciones con tintes de cabello, como cambios en el color del cabello, Clob-X® Shampoo debe enjugarse completamente.
- Si siente cualquier malestar no habitual al que no le encuentra explicación, informe a su médico lo antes posible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 04 allegada mediante radicado No. 20231110664**
- **Información para prescribir versión 04 allegada mediante radicado No. 20231110664**

Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINISTRACION:

Para uso cutáneo.

Aplicar una vez al día directamente sobre el cuero cabelludo seco. Separar el cabello de manera de dejar expuesta la zona afectada.

Posicionar el envase sobre la lesión y dejando que el producto fluya del envase naturalmente oprimiendo suavemente el envase, aplicar una pequeña cantidad de shampoo directamente sobre la lesión, evitando el contacto con la piel del rostro, ojos o labios. En caso de contacto, enjuagar con abundante agua. Esparcir el producto de manera de cubrir completamente con una capa fina y uniforme la zona lesionada. Masajear suavemente en la lesión y aplicar en las lesiones adicionales. Lavar las manos inmediatamente después de la aplicación.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dejar actuar el producto durante 15 minutos sin mojar la cabeza, luego mojar con agua, enjabonar el cuero cabelludo y enjuagar todas las zonas que tuvieron contacto con el producto (ej.: manos, rostro, cuello, hombros).

Evitar el contacto con los ojos y labios. Minimizar el contacto con zonas no afectadas del cuerpo. Si bien no es necesario lavar el cabello luego de la aplicación, puede emplearse un shampoo cosmético.

Un volumen equivalente a media cucharada sopera (7,5 mL), es suficiente para cubrir todo el cuero cabelludo.

Si la mejora no se logra dentro de las 4 semanas, puede ser necesario hacer una re-evaluación del diagnóstico.

El tratamiento está limitado a un máximo de 4 semanas. Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo.

No deberá emplearse con vendajes oclusivos a menos que el medico así lo determine. El total de dosis administrada no debe superar los 50 gramos por semana.

El Clobetasol Propionato pertenece a la clase más potente de corticoesteroides tópicos (Grupo IV), su uso prolongado puede generar efectos indeseables serios. Si el tratamiento con corticoesteroides tópicos está clínicamente justificado para más de 4 semanas, se debe considerar un corticoesteroide menos potente. Se pueden usar ciclos repetidos pero cortos de Clobetasol Propionato para controlar las exacerbaciones.

Nuevas precauciones o advertencias

Generales:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo vigilancia médica. Puede observarse hipersensibilidad a los corticoides.

No se recomienda el uso de Clobetasol Propionato en pacientes hipersensibles a otros corticoides.

Se ha informado de casos de infecciones graves de osteonecrosis (incluyendo fascitis necrotizante) e inmunosupresión sistémica (que a veces produjo lesiones de sarcoma de Kaposi reversibles) con el uso de largo plazo de clobetasol propionato más allá de las dosis recomendadas (ver dosis y administración). En algunos casos, los pacientes utilizaron concomitantemente otros corticoesteroides potentes orales/tópicos o inmunosupresores (como metotrexato, micofenolato de mofetilo). Si el tratamiento con corticoesteroides más allá de las 4 semanas esta clínicamente justificado, debe considerarse una preparación de corticoesteroides menos potente.

El clobetasol propionato es un corticoide tópico altamente potente.

Se conoce que los corticoides tópicos inducen tolerancia, atrofia de piel, infecciones, telangiectasias y, reversiblemente supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

El tratamiento en grandes superficies o terapias continuas prolongadas con corticoides o el uso de vendajes oclusivos puede incrementar la absorción y aumentar el riesgo de efectos sistémicos. En tales casos, debe evaluarse a los pacientes periódicamente sobre evidencias de la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La absorción de los corticoesteroides tópicos ha causado supresión adrenal reversible con el potencial de insuficiencia de glucocorticoesteroides, manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria en algunos pacientes. Tales efectos se resuelven cuando se detiene el tratamiento.

Descontinuar el tratamiento abruptamente puede producir insuficiencia renal aguda.

El clobetasol propionato no debe ser aplicado sobre áreas como axilas, regiones genitanales, o cualquier otra superficie erosiva de la piel ya que puede incrementar el riesgo de eventos atópicos tales como cambios atróficos, telangiectasias o dermatitis corticoinducida.

Los pacientes con diabetes mellitus grave deben tratarse con especial precaución y vigilarse de cerca para detectar efectos secundarios.

Clobetasol Propionato no es recomendable en pacientes con Acné vulgar, Rosácea o dermatitis perioral. La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Los pacientes deben ser instruidos en el uso de las cantidades mínimas y el tiempo necesario para lograr el resultado deseado. Si clobetasol propionato entra en el ojo, el ojo afectado debe enjuagarse con abundante cantidad de agua.

Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato. Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de Clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada gramo que es equivalente a 10% p/p. Puede causar sensación de ardor en la piel dañada.

Alteración visual

Puede reportarse alteración visual con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe considerarse remisión a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se ha reportado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Uso Pediátrico:

No está recomendado el uso de Clobetasol Propionato en pacientes entre 2 y 18 años. Y está contraindicado en niños menores de 2 años.

Si Clobetasol Propionato es formulado en pacientes de menos de 18 años, se debe revisar la evolución del tratamiento semanalmente.

Pacientes Geriátricos:

Los ensayos clínicos con Clobetasol Propionato no incluyen cantidad suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden diferente con relación a pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

Clob x® 500 microgramos/g champú no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con disfunción hepática grave deben ser tratados con especial precaución y controlados de cerca por si presentan efectos secundarios.

EN LA SECCIÓN INFORMACIÓN PARA PACIENTE

- Cuando utilice Clob-X® Shampoo, solo debe aplicarse en el cuero cabelludo. No lo utilice como un shampoo de uso diario o en otras zonas del cuerpo, y no lo utilice tampoco como gel de ducha, jabón corporal o espuma de baño.
- Cuando aplique Clob-X® Shampoo sobre el cuero cabelludo, no debe cubrir la zona de tratamiento (gorro de baño) ya que esto puede hacer que el clobetasol pase a través de la piel y afecte a otras partes del cuerpo.
- Cuando aplique Clob-X® Shampoo, evite el contacto con el rostro, párpados, axilas, superficie de la piel erosionada (agrietada) o zonas genitales. Enjuague de inmediato con agua si el producto se extiende a una zona fuera del cuero cabelludo.
- Si Clob-X® Shampoo penetra accidentalmente en los ojos, enjuague con abundante agua. Si persiste la irritación, consulte a su médico.
- Si no nota mejoría de la psoriasis del cuero cabelludo, acuda a su médico.
- Póngase en contacto con su médico tratante si presenta visión borrosa y/o otras alteraciones visuales.
- Consulte con su médico tratante o farmacéutico si experimenta dolor óseo de reciente aparición o un empeoramiento de síntomas óseos previos durante un tratamiento con Clob-X Shampoo, especialmente si ha utilizado Clob-X Shampoo por un tiempo prolongado o repetidamente.
- Si usted usa otro medicamento bien sea tópico u oral que dentro de su composición contenga corticoesteroides, u otro activo cuya finalidad sea controlar su sistema inmune (Por ejemplo, para el control de una enfermedad autoinmune o control después de un trasplante) El uso concomitante de Clob x® Shampoo con este tipo de medicamentos puede resultar en serias infecciones.

Alteración visual

Puede reportarse alteración visual con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe considerarse la remisión a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como corioretinopatía serosa portado después del uso de esteroides sistémicos y tópicos.

Insuficiencia renal

Clob x® 500 microgramos/g champú no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática grave deben ser tratados con especial precaución y controlados de cerca por si presentan efectos secundarios.

Niños y Adolescentes

Si este medicamento ha sido indicado a un niño o un adolescente menor de 18 años, debe consultar con su médico semanalmente antes de continuar con el tratamiento.

Otros medicamentos y Clob-X® Shampoo Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Clob-X® Shampoo con alimentos y bebidas
No hay datos disponibles.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Si está embarazada o está en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o planifica tener un hijo, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Clob-X® Shampoo no tiene o tiene muy poca influencia en la conducción o en el uso de máquinas.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada gramo que es equivalente a 10% p/p.

Puede causar sensación de ardor en la piel dañada.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas son clasificadas por Sistema Clase de Órgano y frecuencia, usando la siguiente convención: muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100 a <1/10), poco frecuente (>1/1000 a <1/100), raro (> 1/10000 a < 1/1000), muy raro (> 1/10000), desconocido (no puede ser estimado a partir de datos disponibles incluyendo experiencia post-marketing).

Sistema Clase de órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Inmune	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos Sistema Endocrino	Poco frecuente	Supresión adrenal Síndrome de Cushing
Trastornos Sistema Nervioso	Poco frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Poco frecuente	Escozor ocular/quemazón Iritación ocular Molestia ocular Glaucoma*
	Desconocido	Visión borrosa
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Frecuente	Sensación de ardor en la piel Foliculitis
	Poco frecuente	Dolor en la piel Malestar en la piel Prurito Acné Edema en la piel Telangiectasia Psoriasis (agravada) Alopecia Piel seca Urticaria Atrofia de la piel Iritación de la piel Opresión en la piel
	Poco frecuente	Dermatitis alérgica por contacto* Eritema* Erupción*

*Experiencia post-marketing

Ya que la exposición al Clobetasol Propionato solo es durante 15 minutos cada día, es muy poco probable que haya absorción sistémica, por tanto, el riesgo que se suscite la supresión del eje HPA es muy baja comparada con otros corticosteroides que no se enjuagan. Dado el caso y se presente una supresión del eje HPA, es probable que sea transitoria con un rápido retorno a los valores normales. Se ha informado de cataratas cuando se aplicaron corticosteroides en los ojos o párpados.

Se han notificado casos de inmunosupresión e infecciones oportunistas en caso de uso prolongado de corticosteroides tópicos potentes en raras ocasiones.

Se puede observar retraso del crecimiento en niños en caso de absorción sistémica de corticosteroides tópicos. Aunque no se ha observado con Clob x® 500 microgramos / g shampoo, el tratamiento prolongado y / o intensivo con preparaciones de corticosteroides potentes puede causar estrías, púrpura y psoriasis pustulosa generalizada.

Pueden producirse efectos de rebote tras la interrupción del tratamiento.

Cuando se aplican en la cara, los corticosteroides muy potentes también pueden inducir dermatitis perioral o empeorar la rosácea.

Hay informes de cambios de pigmentación, erupciones pustulosas e hipertrichosis con corticosteroides tópicos.

Acta No. 03 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas con Clob x®, no utilice el champú Clob x® hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- Suspenda el uso de este medicamento y comunique a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy probable que ocurra si ha utilizado el champú Clob x® por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.
- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente: -La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente. -Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.
- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clob x® en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clob x® en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).
- La aplicación del champú Clob x® en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clob x® debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad:

Embarazo:

No existe adecuada información sobre el uso de Clobetasol Propionato en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva; sin embargo, el riesgo potencial en humanos es desconocido.

Debe ser evaluado si el beneficio de usar el producto justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

Los corticoides pasan a la leche materna cuando son administrados en forma sistemática. Clobetasol Propionato no debe ser prescrito a mujeres en período de lactancia a menos que sea claramente indicado.

Fertilidad:

No hay datos clínicos disponibles.

EN LA INFORMACIÓN PARA PACIENTE

- **POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Este producto contiene 100 mg de etanol por cada gramo (10% v/v) lo que puede generar sensación de ardor en la piel irritada y/o afectada.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar reacciones adversas, aunque no todas las personas sean afectadas. Clob- X® Shampoo puede causar las siguientes reacciones adversas:

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sensación de quemazón de la piel.
- Inflamación de uno o más folículos pilosos.

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Trastornos endocrinos (como supresión adrenal, síndrome de Cushing) se han observado con esteroides tópicos potentes, especialmente cuando se aplican en zonas extensas o durante periodos prolongados.
- escozor o quemazón en los ojos.
- Irritación de los ojos.
- Molestia ocular
- Glaucoma
- Hipersensibilidad
- Dolor de cabeza
- Dolor cutáneo
- Malestar cutáneo
- Visión borrosa
- Picor
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasias (las venas bajo la superficie de su piel pueden volverse más visibles)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Caída del cabello
- Sequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia de la piel (adelgazamiento de la piel)
- Irritación de la piel
- Tirantez de la piel
- Dermatitis alérgica de contacto
- Eritema
- Erupción
- La irritación, picor, urticaria, pequeñas venitas visibles, o adelgazamiento de la piel alrededor de las zonas tratadas son generalmente de carácter leve a moderado.

No conocidas (La frecuencia no puede ser estimada por pocos datos disponibles)

- Visión borrosa.

Si tiene cualquier signo de intolerancia local como sensación de quemazón o enrojecimiento en las zonas que han sido tratadas, no use Clob-X Shampoo hasta que hayan desaparecido estos síntomas. Si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es más probable que suceda si se utiliza Clob-X® Shampoo durante más

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tiempo que el indicado), o si observa hinchazón de los párpados, rostro o labios, lo que indica que puede ser alérgico al producto o padecer una infección de la piel, interrumpa el uso del medicamento e informe a su médico lo antes posible.

- Usar una cantidad abundante o conservar el producto sobre el cuero cabelludo durante más de 15 minutos puede:
 - Provocar un adelgazamiento de la piel y que de esta forma se dañe con mayor facilidad.
 - Permitir que el principio activo pase a través de la piel; esto puede afectar a otras partes del cuerpo, especialmente a los niños y durante el embarazo.
- Uso repetido de esteroides tópicos por tiempo prolongado En ocasiones se puede producir erupciones pustulares (grandes granos) y cambios en el crecimiento del cabello y en la coloración de la piel. Se pueden apreciar estrías (marcas de estiramiento) y púrpura (moretones).
- Si padece rosácea (eritema facial asociado a enrojecimiento de la piel y posible aparición de papulopústulas) la aplicación de Clob-X® Shampoo en el rostro puede agravar el estado de su piel.
- La aplicación de Clob-X® Shampoo en el rostro puede producir dermatitis perioral (sarpullido en forma de manchas rojas alrededor de la boca).
- La aplicación de Clob-X® Shampoo en la piel puede causar adelgazamiento de la piel por lo que nunca debe utilizarse en el rostro o en otras zonas de piel distintas del cuero cabelludo.
- Para evitar las interacciones con tintes de cabello, como cambios en el color del cabello, Clob-X® Shampoo debe enjugarse completamente.
- Si siente cualquier malestar no habitual al que no le encuentra explicación, informe a su médico lo antes posible.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 04 y la información para prescribir P24343-06 (CCDS V04) versión 04 allegada mediante radicado No. 20231110664.

3.1.9.13 TAMIFLU® cápsulas de 75 mg

Expediente : 19905790
Radicado : 20211055173 / 20231111883
Fecha : 28/04/2023
Interesado : Productos Roche S.A. / Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora

Composición:
Cada cápsula contiene 75 mg de oseltamivir

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023000858 de 17 de Febrero de 2023, frente al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2022 SEM, numeral 3.1.9.1, en cuanto a lo siguiente: (...) *“recomienda requerir al interesado evidencia empírica que la preparación casera de la suspensión a partir de las cápsulas no altera la eficacia y seguridad y permite una adecuada dosificación.”*; así mismo, se

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para el prescriptor, versión: CDS 17.0 Mar 2020
- Dosificación

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

DOSIFICACIÓN:

Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu. La preparación por un farmacéutico es la opción preferida.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultades para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños ≥ 1 año es de:

Niños menores de 1 año

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 0-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días. Estas recomendaciones posológicas no se aplican a los lactantes con una edad gestacional <36 semanas al nacer.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños <1 año es de*:

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu la prepare un farmacéutico.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes a la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. La seguridad y la eficacia están demostradas para un período de hasta seis semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños ≥ 1 año

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir profilácticamente una cápsula diaria de 75 mg o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg una vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu que se recomienda para niños ≥ 1 año de edad:

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu la prepare un farmacéutico.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 0-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos.

Uso en geriatría

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para el prescriptor, versión: CDS 17.0 Mar 2020.

3.1.9.14 KOZENIS® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20175128
Radicado : 20231121889
Fecha : 09/05/2023

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene tafenoquina succinato 188,2 mg equivalente a tafenoquina base 150 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Kozenis está indicado en mayores de 16 años para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria provocada por plasmodium vivax.

Contraindicaciones:

kozenis está contraindicado en los siguientes casos:

- deficiencia de g6pd.
- embarazo.
- lactancia de un bebé con deficiencia de g6pd o si se desconoce el estatus de g6pd del lactante.
- pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de kozenis.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión GDS03/IPI04 de 21 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20231121889
- Información para prescribir versión GDS03/IPI04 de 21 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20231121889

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles KOZENIS.

KOZENIS deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

KOZENIS debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica y minimizar efectos secundarios gastrointestinales.

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. La re- dosificación no debe intentarse más de una vez.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por P. vivax recurrente con KOZENIS después de la dosis inicial.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda el uso concomitante de KOZENIS y dihidroartemisinina-piperaquina (véase Estudios Clínicos). No se ha establecido la eficacia y seguridad de KOZENIS con otros agentes antimalaria diferentes a cloroquina. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda la cloroquina.

Poblaciones

Adultos y adolescentes (16 años o más)

Se recomienda una dosis única de 300 mg (dos tabletas de KOZENIS de 150 mg).

Niños y adolescentes (hasta 16 años)

La seguridad y eficacia de KOZENIS en niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido establecida.

Personas de la tercera edad (65 años o más)

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir KOZENIS (véase Contraindicaciones). Se debe evitar la administración de KOZENIS a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal (véase Estudios clínicos). Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina (véase Reacciones Adversas). En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales) (véase Reacciones Adversas). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de KOZENIS, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar KOZENIS a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

Posible efecto de clase sobre el intervalo QT, leucopenia y retinopatía
Aunque no se ha identificado evidencia durante el desarrollo clínico de KOZENIS, se ha informado la posibilidad de prolongación del intervalo QT, leucopenia y retinopatía para algunos otros antimaláricos de quinolina y no se puede descartar un posible efecto de clase.

Propiedades de acción prolongada de Tafenoquina

Debido a la larga vida media de tafenoquine, las potenciales reacciones adversas al inicio y/o la duración podrían retardarse hasta tres meses. Advierta a los pacientes de buscar atención médica si ocurrieran reacciones retardadas.

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles KOZENIS.

KOZENIS deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

KOZENIS debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica y minimizar efectos secundarios gastrointestinales.

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. La re- dosificación no debe intentarse más de una vez.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por P. vivax recurrente con KOZENIS después de la dosis inicial.

No se recomienda el uso concomitante de KOZENIS y dihidroartemisinina-piperquina (véase Estudios Clínicos). No se ha establecido la eficacia y seguridad de KOZENIS con otros agentes antimalaria diferentes a cloroquina. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda la cloroquina.

Poblaciones

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos y adolescentes (16 años o más)

Se recomienda una dosis única de 300 mg (dos tabletas de KOZENIS de 150 mg).

Niños y adolescentes (hasta 16 años)

La seguridad y eficacia de KOZENIS en niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido establecida.

Personas de la tercera edad (65 años o más)

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir KOZENIS (véase Contraindicaciones). Se debe evitar la administración de KOZENIS a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal (véase Estudios clínicos). Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina (véase Reacciones Adversas). En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales) (véase Reacciones Adversas). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de KOZENIS, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar KOZENIS a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

Posible efecto de clase sobre el intervalo QT, leucopenia y retinopatía

Aunque no se ha identificado evidencia durante el desarrollo clínico de KOZENIS, se ha informado la posibilidad de prolongación del intervalo QT, leucopenia y retinopatía para algunos otros antimaláricos de quinolina y no se puede descartar un posible efecto de clase.

Propiedades de acción prolongada de Tafenoquina

Debido a la larga vida media de tafenoquine, las potenciales reacciones adversas al inicio y/o la duración podrían retardarse hasta tres meses. Advierta a los pacientes de buscar atención médica si ocurrieran reacciones retardadas.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, dado que se modifica el texto de la indicación, que la Sala encuentra apropiado, ésta recomienda al interesado surtir el trámite correspondiente.

3.1.9.15 ROCEFİN® 1 G POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN

Expediente : 21382
Radicado : 20231133069
Fecha : 19/05/2023
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene ceftriaxona sódica 1193 mg equivalente a ceftriaxona 1000 mg

Forma farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles, localizadas en el tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, huesos y articulaciones, intraabdominales (gastrointestinales y biliares), septicemia y profilaxis quirúrgica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: rocefín® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona.

Neonatos prematuros: rocefín® está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neonatos con hiperbilirrubinemia: los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios in vitro se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albumina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubinica en estos pacientes.

Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio: rocefin® está contraindicado en los neonatos (\leq 28 días) si necesitan o se supone que necesitaran. Tratamiento con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido rocefin® y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para rocefin® y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado rocefin® y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos.

Lidocaína: antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía i.v.

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 reacciones adversas
- Inserto Versión CDS 10.0 May 2023 allegado mediante radicado No. 20231133069
- Información para prescribir versión CDS 10.0 May 2023 allegado mediante radicado No. 20231133069

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Indicaciones generales

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis habitual es de 1-2 g de Rocefin una vez al día (cada 24 horas). En los casos graves o en infecciones por microorganismos moderadamente sensibles, la dosis puede aumentarse a 4 g una vez al día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de Rocefin debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente ya no presente fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Politerapia

En condiciones experimentales se ha evidenciado un efecto sinérgico entre Rocefin y los aminoglucósidos frente a numerosas bacterias gramnegativas. Aunque no siempre se obtiene una mayor actividad con estas combinaciones, debe considerarse su idoneidad en las infecciones graves o potencialmente mortales por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocefin y los aminoglucósidos, deben administrarse por separado y en las dosis recomendadas.

También se ha observado incompatibilidad química con la administración por vía i.v. de amsacrina, vancomicina y fluconazol.

Forma de administración

En general, las soluciones deben usarse inmediatamente después de prepararlas.

Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad física y química durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en un refrigerador a 2-8 °C). Su color oscila entre amarillo claro y ámbar, dependiendo de la concentración y del tiempo de conservación. La coloración de las soluciones carece de importancia en lo que respecta a la eficacia y la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para la inyección i.m., se disuelven 250 mg o 500 mg de Rocefin en 2 mL, y 1 g de Rocefin en 3,5 mL de una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% y se inyecta profundamente en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en un mismo sitio.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa

Inyección intravenosa

Para la inyección i.v., se disuelven 250 mg o 500 mg de Rocefin en 5 mL, y 1 g de Rocefin en 10 mL de agua estéril para inyectables, según los volúmenes definidos en la tabla 1. La inyección i.v. debe administrarse en 2-4 minutos.

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocefin o para subdiluir un vial reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Rocefin con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Rocefin no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocefin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de infusión se lavan a fondo, entre las infusiones, con un líquido compatible.

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la ceftriaxona i.m. y productos que contengan calcio (i.v. u orales).

Pautas posológicas especiales

Posología dependiente del peso corporal

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El volumen de desplazamiento de la ceftriaxona sódica en polvo en agua para preparaciones inyectables y en solución de clorhidrato de lidocaína al 1 % es de aproximadamente 0,71 ml por gramo nominal de ceftriaxona en polvo.] Esto requiere la adición de un cierto volumen de disolvente para facilitar una posología dependiente del peso corporal (principalmente en niños de hasta 12 años) si solo se mide y administra una parte de la solución total. Para preparar una solución final con la concentración especificada, (véase la Tabla 1 siguiente).

Tabla 1 Resumen de los volúmenes necesarios para obtener las concentraciones de reconstitución necesarias (para una posología dependiente del peso corporal)

Soluciones para inyección intramuscular			
Producto Rocefin (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución de lidocaína al 1% de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	1,9 ml	2,1 ml	125 mg/ml
500 mg	1,7 ml	2,1 ml	250 mg/ml
1 g	2,9 ml	3,6 ml	285 mg/ml
Soluciones para inyección intravenosa			
Producto Rocefin (contenido nominal)	Añadir un volumen de agua para preparaciones inyectables de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	4,9 ml	5,1 ml	50 mg/ml
500 mg	4,7 ml	5,1 ml	100 mg/ml
1 g	9,4 ml	10,1 ml	100 mg/ml

Uso en pediatría

Neonatos, lactantes y niños ≤ 12 años

Se recomiendan las siguientes dosis para la administración una vez al día:

Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg/kg una vez al día (1 v/d). La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg.

Rocefin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica)

Rocefin está contraindicado en los neonatos (≤ 28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica

Neonatos, lactantes y niños (de 15 días a 12 años): 20-80 mg/kg 1 v/d.

En niños que pesen ≥ 50 kg debe utilizarse la dosis habitual para los adultos.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los lactantes y niños ≤ 12 años, las dosis intravenosas ≥ 50 mg/kg, deben administrarse en infusión de 30 minutos como mínimo. En los neonatos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Meningitis

En las meningitis bacterianas en lactantes y niños, el tratamiento se inicia con 100 mg/kg (sin sobrepasar los 4 g) 1 vez al día. Tan pronto como se identifique el microorganismo causal y se determine su sensibilidad, se puede reducir la dosis como corresponda. Está demostrada la eficacia de los siguientes períodos de tratamiento:

Neisseria meningitidis	4 días
Haemophilus influenzae	6 días
Streptococcus pneumoniae	7 días

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rocefin en los pacientes ≥ 65 años, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté alterada. Únicamente en los pacientes con insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina [ClCr] < 10 ml/min) la dosis diaria de Rocefin no debe ser superior a 2 g.

La ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis suplementaria después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Rocefin, siempre y cuando la función renal no esté alterada.

Insuficiencia renal y hepática de carácter grave

En los pacientes que padezcan concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave, se recomienda hacer un seguimiento clínico estrecho de la seguridad y la eficacia.

Borreliosis de Lyme

Dosis de 50 mg/kg hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, 1 vez al día durante 14 días.

Gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinas)

Una dosis i.m. única de 250 mg.

Profilaxis perioperatoria

Una dosis única de 1-2 g, según el riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En la cirugía colorrectal ha demostrado ser eficaz la administración de Rocefin, solo o asociado —en administración por separado (v. 2.2 Posología y forma de administración)— a un derivado 5-nitroimidazólico, como el ornidazol.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la ceftriaxona son las siguientes: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, deposiciones blandas, exantema y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas de la ceftriaxona se obtuvieron de ensayos clínicos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 2) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rocefin en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Eosinofilia	Frecuente
Leucopenia	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Granulocitopenia	Poco frecuente
Anemia	Poco frecuente
Coagulopatía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Deposiciones blandas	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Flebitis	Poco frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Pirexia	Poco frecuente
Edema	Rara
Escalofríos	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Enzima hepática aumentada	Frecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección genital fúngica	Poco frecuente
Colitis pseudomembranosa	Rara
Exploraciones complementarias	
Creatinina en sangre aumentada	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuente
Mareo	Poco frecuente

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria	Rara
Glucosuria	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Broncoespasmo	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Rara

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Rocefin. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efectos secundarios generales

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, estomatitis y glositis.

Alteraciones hemáticas: Se han descrito casos aislados de agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$), la mayoría de ellos tras 10 días de tratamiento y después de administrar dosis totales ≥ 20 g.

Reacciones cutáneas: Pustulosis exantematosa generalizada aguda y casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, encefalopatía.

Se han notificado casos de encefalopatía reversible con el uso de cefalosporinas, incluida la ceftriaxona, en particular cuando se administran dosis altas a pacientes con insuficiencia renal y otros factores predisponentes, como la edad avanzada y los trastornos preexistentes del sistema nervioso central

Infecciones e infestaciones: Sobreinfección.

Otros efectos secundarios observados en raras ocasiones: Precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar, kernícterus, oliguria y reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Interacción con el calcio

Se han realizado dos estudios in vitro —uno con plasma de adultos y el otro con plasma de neonatos procedente de sangre del cordón umbilical— para evaluar el potencial de interacción entre la ceftriaxona y el calcio. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las alcanzadas in vivo tras la administración de 2 g de ceftriaxona en infusión de 30 min) en combinación con concentraciones de calcio ≤ 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona del plasma disminuyó con concentraciones de calcio ≥ 6 mM (24 mg/dl) en el plasma

de adultos o ≥ 4 mM (16 mg/dl) en el plasma de neonatos. Estos resultados pueden reflejar la formación de precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos con desenlace mortal en neonatos que habían recibido Rocefin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía de infusión i.v. para Rocefin y los líquidos con calcio, y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. Se ha descrito el fallecimiento de al menos un neonato al que se le habían administrado Rocefin y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías i.v. distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Se han notificado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (por ejemplo: $\square 80$ mg/kg/día) o dosis totales >10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación, encamamiento). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede dar lugar a una obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda posrenal, aunque suele revertir al suspender la administración de Rocefin.

Efectos secundarios locales

En raras ocasiones pueden producirse reacciones flebíticas tras la administración i.v. La inyección lenta (2-4 minutos) minimiza estas reacciones.

Exploraciones complementarias: Resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs, la prueba de la galactosemia y los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CDS 10.0 May 2023 allegado mediante radicado No. 20231133069**
- **Información para prescribir versión CDS 10.0 May 2023 allegado mediante radicado No. 20231133069**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Indicaciones generales

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis habitual es de 1-2 g de Rocefin una vez al día (cada 24 horas). En los casos graves o en infecciones por microorganismos moderadamente sensibles, la dosis puede aumentarse a 4 g una vez al día.

Duración del tratamiento

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de Rocefin debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente ya no presente fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

Politerapia

En condiciones experimentales se ha evidenciado un efecto sinérgico entre Rocefin y los aminoglucósidos frente a numerosas bacterias gramnegativas. Aunque no siempre se obtiene una mayor actividad con estas combinaciones, debe considerarse su idoneidad en las infecciones graves o potencialmente mortales por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre Rocefin y los aminoglucósidos, deben administrarse por separado y en las dosis recomendadas. También se ha observado incompatibilidad química con la administración por vía i.v. de amsacrina, vancomicina y fluconazol.

Forma de administración

En general, las soluciones deben usarse inmediatamente después de prepararlas. Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad física y química durante 6 horas a temperatura ambiente (o 24 horas en un refrigerador a 2-8 °C). Su color oscila entre amarillo claro y ámbar, dependiendo de la concentración y del tiempo de conservación. La coloración de las soluciones carece de importancia en lo que respecta a la eficacia y la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para la inyección i.m., se disuelven 250 mg o 500 mg de Rocefin en 2 mL, y 1 g de Rocefin en 3,5 mL de una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% y se inyecta profundamente en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en un mismo sitio.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa

Inyección intravenosa

Para la inyección i.v., se disuelven 250 mg o 500 mg de Rocefin en 5 mL, y 1 g de Rocefin en 10 mL de agua estéril para inyectables, según los volúmenes definidos en la tabla 1. La inyección i.v. debe administrarse en 2-4 minutos.

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de Rocefin o para subdiluir un vial reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Rocefin con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Rocefin no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Rocefin puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de infusión se lavan a fondo, entre las infusiones, con un líquido compatible.

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la ceftriaxona i.m. y productos que contengan calcio (i.v. u orales).

Pautas posológicas especiales

Posología dependiente del peso corporal

El volumen de desplazamiento de la ceftriaxona sódica en polvo en agua para preparaciones inyectables y en solución de clorhidrato de lidocaína al 1 % es de aproximadamente 0,71 ml por gramo nominal de ceftriaxona en polvo.] Esto requiere la adición de un cierto volumen de disolvente para facilitar una posología dependiente del peso corporal (principalmente en niños de hasta 12 años) si solo se mide y administra una parte de la solución total. Para preparar una solución final con la concentración especificada, (véase la Tabla 1 siguiente).

Tabla 1 Resumen de los volúmenes necesarios para obtener las concentraciones de reconstitución necesarias (para una posología dependiente del peso corporal)

Soluciones para inyección intramuscular			
Producto Rocefin (contenido nominal)	Añadir un volumen de solución de lidocaína al 1% de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	1,9 ml	2,1 ml	125 mg/ml
500 mg	1,7 ml	2,1 ml	250 mg/ml
1 g	2,9 ml	3,6 ml	285 mg/ml
Soluciones para inyección intravenosa			
Producto Rocefin (contenido nominal)	Añadir un volumen de agua para preparaciones inyectables de:	Solución inyectable resultante	
		Volumen aproximado	Concentración
250 mg	4,9 ml	5,1 ml	50 mg/ml
500 mg	4,7 ml	5,1 ml	100 mg/ml
1 g	9,4 ml	10,1 ml	100 mg/ml

Uso en pediatría

Neonatos, lactantes y niños ≤12 años

Se recomiendan las siguientes dosis para la administración una vez al día:

Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg/kg una vez al día (1 v/d). La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg.

Rocefin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica)

Rocefin está contraindicado en los neonatos (≤ 28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica

Neonatos, lactantes y niños (de 15 días a 12 años): 20-80 mg/kg 1 v/d.

En niños que pesen ≥ 50 kg debe utilizarse la dosis habitual para los adultos. En los lactantes y niños ≤ 12 años, las dosis intravenosas ≥ 50 mg/kg, deben administrarse en infusión de 30 minutos como mínimo. En los neonatos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Meningitis

En las meningitis bacterianas en lactantes y niños, el tratamiento se inicia con 100 mg/kg (sin sobrepasar los 4 g) 1 vez al día. Tan pronto como se identifique el microorganismo causal y se determine su sensibilidad, se puede reducir la dosis como corresponda. Está demostrada la eficacia de los siguientes períodos de tratamiento:

Neisseria meningitidis	4 días
Haemophilus influenzae	6 días
Streptococcus pneumoniae	7 días

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rocefin en los pacientes ≥ 65 años, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté alterada. Únicamente en los pacientes con insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina [ClCr] < 10 ml/min) la dosis diaria de Rocefin no debe ser superior a 2 g. La ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis suplementaria después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Rocefin, siempre y cuando la función renal no esté alterada.

Insuficiencia renal y hepática de carácter grave

En los pacientes que padezcan concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave, se recomienda hacer un seguimiento clínico estrecho de la seguridad y la eficacia.

Borreliosis de Lyme

Dosis de 50 mg/kg hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, 1 vez al día durante 14 días.

Gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinas)

Una dosis i.m. única de 250 mg.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Profilaxis perioperatoria

Una dosis única de 1-2 g, según el riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En la cirugía colorrectal ha demostrado ser eficaz la administración de Rocefin, solo o asociado —en administración por separado (v. 2.2 Posología y forma de administración)— a un derivado 5-nitroimidazólico, como el ornidazol.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la ceftriaxona son las siguientes: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, deposiciones blandas, exantema y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas de la ceftriaxona se obtuvieron de ensayos clínicos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 2) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rocefin en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Eosinofilia	Frecuente
Leucopenia	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Granulocitopenia	Poco frecuente
Anemia	Poco frecuente
Coagulopatía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Deposiciones blandas	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Flebitis	Poco frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Pirexia	Poco frecuente
Edema	Rara
Escalofríos	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Enzima hepática aumentada	Frecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección genital fúngica	Poco frecuente
Colitis pseudomembranosa	Rara
Exploraciones complementarias	
Creatinina en sangre aumentada	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuente
Mareo	Poco frecuente
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria	Rara
Glucosuria	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Broncoespasmo	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Rara

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Rocefin. Dado que estos eventos notificados proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efectos secundarios generales

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, estomatitis y glositis.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Alteraciones hemáticas: Se han descrito casos aislados de agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$), la mayoría de ellos tras 10 días de tratamiento y después de administrar dosis totales ≥ 20 g.

Reacciones cutáneas: Pustulosis exantematosa generalizada aguda y casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, encefalopatía.

Se han notificado casos de encefalopatía reversible con el uso de cefalosporinas, incluida la ceftriaxona, en particular cuando se administran dosis altas a pacientes con insuficiencia renal y otros factores predisponentes, como la edad avanzada y los trastornos preexistentes del sistema nervioso central

Infecciones e infestaciones: Sobreinfección.

Otros efectos secundarios observados en raras ocasiones: Precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar, kernícterus, oliguria y reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Interacción con el calcio

Se han realizado dos estudios *in vitro* —uno con plasma de adultos y el otro con plasma de neonatos procedente de sangre del cordón umbilical— para evaluar el potencial de interacción entre la ceftriaxona y el calcio. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las alcanzadas *in vivo* tras la administración de 2 g de ceftriaxona en infusión de 30 min) en combinación con concentraciones de calcio ≤ 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona del plasma disminuyó con concentraciones de calcio ≥ 6 mM (24 mg/dl) en el plasma de adultos o ≥ 4 mM (16 mg/dl) en el plasma de neonatos. Estos resultados pueden reflejar la formación de precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos con desenlace mortal en neonatos que habían recibido Rocefin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía de infusión *i.v.* para Rocefin y los líquidos con calcio, y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión *i.v.* Se ha descrito el fallecimiento de al menos un neonato al que se le habían administrado Rocefin y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías *i.v.* distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Se han notificado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (por ejemplo: $\square 80$ mg/kg/día) o dosis totales >10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación, encamamiento). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede dar lugar a una obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda posrenal, aunque suele revertir al suspender la administración de Rocefin.

Efectos secundarios locales

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En raras ocasiones pueden producirse reacciones flebíticas tras la administración i.v. La inyección lenta (2-4 minutos) minimiza estas reacciones.

Exploraciones complementarias: Resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs, la prueba de la galactosemia y los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 10.0 May 2023 y la información para prescribir versión CDS 10.0 May 2023 allegado mediante radicado No. 20231133069.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ZIVICAL® D TABLETAS

Expediente : 19942963
Radicado : 20211034906
Fecha : 26/02/2021
Interesado : LABQUIFAR LTDA/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición:

Cada tableta contiene carbonato de calcio 1500 mg equivalente a calcio 600 mg+ vitamina D3 200 UI

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión en Norma Farmacológica, así como acerca de la información farmacológica del producto ZIVICAL® TABLETAS cuya composición corresponde a: Cada TABLETA RECUBIERTA contiene CARBONATO DE CALCIO 1500 mg equivalentes a CALCIO 600 mg; VITAMINA D3 200 UI, correspondiente a tableta recubierta.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo CALCIO + VITAMINA D3, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene carbonato de calcio 1500 mg equivalente a calcio 600 mg+ vitamina D3 200 UI

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta recubierta

INDICACIONES:

Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONTRAINDICACIONES:

Las contraindicaciones absolutas son la hipercalcemia resultante, por ejemplo, de mieloma, metástasis óseas u otras enfermedades óseas malignas, sarcoidosis; hiperparatiroidismo primario y sobredosis de vitamina D. Insuficiencia renal grave.

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la tableta.

Las contraindicaciones relativas son la osteoporosis debida a la inmovilización prolongada, los cálculos renales y la hipercalciuria grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o hipercalciuria leve deben ser supervisados cuidadosamente, incluyendo controles periódicos de los niveles de calcio plasmático y de la excreción urinaria de calcio.

En pacientes con antecedentes de cálculos renales se debe medir la excreción urinaria de calcio para excluir hipercalciuria.

Con el tratamiento a largo plazo es aconsejable controlar los niveles de calcio sérico y urinario y la función renal, y reducir o suspender el tratamiento temporalmente si el calcio urinario supera los 7,5 mmol/24 horas (300 mg/24 horas).

Se requiere precaución en pacientes que reciben tratamiento por enfermedad cardiovascular.

Las tabletas deben usarse con precaución en otros pacientes con mayor riesgo de hipercalcemia, como pacientes con sarcoidosis o aquellos que padecen enfermedades malignas.

Se deben tener en cuenta los suplementos de calcio y vitamina D cuando se estén administrando tratamientos concomitantes que contengan estos ingredientes activos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Durante el embarazo y la lactancia el tratamiento siempre debe realizarse bajo la dirección de un médico.

Durante el embarazo y la lactancia, las necesidades de calcio y vitamina D aumentan, pero al decidir sobre los suplementos necesarios se debe tener en cuenta la disponibilidad de estos agentes de otras fuentes. Si es necesario administrar al paciente carbonato de calcio, vitamina D3I y suplementos de hierro, deben tomarse en momentos diferentes.

Las sobredosis de vitamina D han demostrado efectos teratogénicos en animales.

Sin embargo, no se han realizado estudios sobre el uso de este medicamento en el embarazo y la lactancia en humanos. En los seres humanos, la hipercalcemia a largo plazo puede provocar retraso físico y mental, estenosis aórtica y retinopatía en el recién nacido. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Ninguno conocido.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos y ancianos y niños mayores de 12 años:

2 tabletas al día, preferiblemente un comprimido por la mañana y por la noche.

Niños:

No recomendado para niños menores de 12 años.

INTERACCIONES:

Se debe considerar el riesgo de hipercalcemia en pacientes que toman diuréticos tiazídicos, ya que estos fármacos pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Se debe evitar la hipercalcemia en pacientes digitalizados.

Ciertos alimentos (por ejemplo, los que contienen ácido oxálico, fosfato o ácido fítico) pueden reducir la absorción de calcio.

El tratamiento concomitante con fenitoína o barbitúricos puede disminuir el efecto de la vitamina D debido a la activación metabólica. El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.

Los efectos de digitálicos y otros glucósidos cardíacos pueden verse acentuados con la administración oral de calcio combinado con vitamina D. Es necesaria una estricta supervisión médica y, si es necesario, monitorización del ECG y del calcio.

Las sales de calcio pueden reducir la absorción de tiroxina, bifosfonatos, fluoruro de sodio, antibióticos quinolonas, tetraciclinas o hierro. Es recomendable dejar un periodo mínimo de cuatro horas antes de tomar el calcio.

REACCIONES ADVERSAS:

La evaluación de los efectos secundarios se basa en los siguientes criterios de frecuencia:

Estimación de frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Trastornos gastrointestinales leves, como estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor gástrico, diarrea.

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Erupción cutánea

Trastornos del metabolismo y la nutrición.

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Hipercalciuria, hipercalcemia.

CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

8.2.6.0.N20

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica al presente concepto.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1 BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726

Radicado : 20221231746

Fecha : 09/11/2022

Interesado : OPELLA HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2023 numeral 3.1.9.4, por cuanto refiere una posología y condición de venta distinta a la aclaración previamente realizada en Acta N. 08 de 2023 numeral 3.4.1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 08 de 2023 numeral 3.4.1 recomendando aprobar la dosificación y condición de venta para el producto de la referencia únicamente así:

Nueva dosificación

Posología y grupo etario

Administración y posología:

Se recomienda la siguiente dosificación:

Según peso:

2 gotas por kg de peso cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

Según edad:

6-7 años: 48 gotas cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

Acta No. 03 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

8-10 años: 64 gotas cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

No se recomienda administrar Buscapina® Compositum NF Gotas por más de un día sin supervisión médica.

**Condición de venta:
venta libre.**

3.4.2 OPSYNVI® 10 MG/40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20234097
Radicado : 20221159363 / 20231278145
Fecha : 30/10/2023
interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan, 40 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.4.3, respecto a la solicitud de información adicional en el sentido de:

¿Aclarar si se solicita información adicional que sustente la comparación del uso de la combinación (Combinación en dosis fija Macitentan-Tadalafilo) con respecto al uso de la terapia con Macitentan y Tadalafilo por separado? ó si se solicita información adicional que sustente que el uso en combinación de dosis fija es superior al uso de Macitentan por separado y tadalafilo por separado?. Lo anterior considerando que la indicación que estamos solicitando es para pacientes que actualmente reciben tratamiento con dosis estables de 10 mg de Macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.4.3., en el sentido de ratificar que solicita al interesado información adicional que sustente que el uso en combinación de dosis fija es superior al uso de macitentan por separado y tadalafilo por separado.

Siendo las 16:00 del día 01 de marzo de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 03 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16