

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 20 DE 2023**

**SESIÓN ORDINARIA DEL 07, 08 Y 09 DE NOVIEMBRE DE 2023**

**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**
    - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
    - 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. 19 de 2023 SEM

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.3 Producto Nuevo

##### 3.1.3.1 PHELINUN® 50 mg

Expediente : 20250755  
Radicado : 20231069137  
Fecha : 16/03/2023  
Interesado : STENDHAL COLOMBIA S.A.S.

#### Composición:

Cada ml de contiene melfalan clorhidrato equivalente a melfalan 5 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones:

Las dosis elevadas de PHELINUN usado solo o combinado con otros medicamentos citotóxicos o radiación corporal total, están indicadas para el tratamiento de:

- mieloma múltiple,
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin),
- leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda,
- neuroblastoma infantil,
- cáncer de ovario,
- adenocarcinoma de mama.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) previo al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en procesos hematológicos malignos en adultos.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como régimen de acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en la población pediátrica, como:

- Tratamiento de acondicionamiento mielo ablativo (AMA) en caso de enfermedades hematológicas malignas
- Tratamiento AIR en caso de enfermedades hematológicas no malignas.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo (solo respecto al tratamiento previo al TCPH) y lactancia

#### Precauciones y Advertencias:

Melfalán puede provocar daños en los tejidos locales. Si se produjese extravasación, no se administrará mediante inyección directa en una vena periférica.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

PHELINUN debe usarse con precaución en pacientes que se hayan sometido a radioterapia o quimioterapia reciente en previsión del aumento de la toxicidad en la médula ósea.

La enfermedad veno-oclusiva es una complicación grave que puede producirse durante el tratamiento con melfalán.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa de tres o más ciclos de quimioterapia o trasplante de células progenitoras previo pueden presentar un mayor riesgo

#### Seguimiento

Puesto que melfalán es un potente mielo supresor, es fundamental prestar especial atención a la vigilancia del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea o insuficiencia irreversible de la médula ósea.

La citopenia puede continuar disminuyendo tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, al primer signo de una reducción anormalmente grande de los leucocitos o una trombopenia grave se debe interrumpir el tratamiento temporalmente.

Se recomienda garantizar una hidratación adecuada y diuresis forzada de los pacientes y la administración profiláctica de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos). Se considerará la administración de productos hemoderivados si es necesario.

Se recomienda vigilar el estado general y renal de los pacientes que reciban dosis altas de PHELINUN.

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de la dosis en los pacientes que reciben dosis intravenosas elevadas de PHELINUN en asociación con el trasplante autólogo de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de las lesiones gastrointestinales inducidas por dosis elevadas de PHELINUN y debe consultarse la bibliografía para ver más detalles.

#### Mutagenicidad

Melfalán es mutágeno en animales y se han observado alteraciones cromosómicas en pacientes tratados con el medicamento.

#### Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos.

Se ha notificado que el melfalán es leucemogénico (leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos). Ha habido informes de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario.

El riesgo de leucemia debe sopesarse frente al posible beneficio terapéutico al considerar el uso de melfalán, especialmente cuando se usa en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha determinado que estas combinaciones aumentan el riesgo de leucemia. Antes, durante y después del tratamiento, el médico tiene que examinar a los pacientes con las pruebas habituales para detectar el cáncer temprano y comenzar un tratamiento si es necesario.

#### Tumores sólidos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de un segundo proceso maligno primario (SPMP). Especialmente cuando se usa melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un aumento de las posibilidades de un SPMP sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

#### Complicaciones tromboembólicas

El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Especialmente en pacientes con un aumento de los factores de riesgo de trombosis, se deben considerar las medidas profilácticas contra la trombosis.

#### Insuficiencia renal

Puesto que los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una notable supresión de la médula ósea, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes.

El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal que también presenten supresión medular urémica. Por tanto, puede que sea necesario reducir la dosis y debe controlarse estrechamente a estos pacientes.

#### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán seguido de un alo-TCPH en niños menores de 2 años con LMA debido a que los datos de seguridad y de supervivencia global (SG) no se han comunicado por separado en esta categoría de edad.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán como parte del régimen de acondicionamiento previo al alo-TCPH en niños menores de 2 años con LLA.

No se debe usar melfalán en adolescentes mayores de 12 años con LMA como tratamiento de acondicionamiento seguido de alo-TCPH debido a un aumento de la tasa de mortalidad relacionada con el trasplante.

#### Etanol

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 0,4 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42 % p/v). La cantidad en 10 ml de este medicamento equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

En comparación, en un adulto que beba un vaso de vino o 500 ml de cerveza, es probable que la CAS sea aproximadamente 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contengan propilenglicol o etanol puede producir una acumulación de etanol y provocar efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

#### Adultos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a adultos de 70 kg de peso produciría una exposición a 40 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 6,67 mg/100 ml.

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

#### Niños y adolescentes

Una dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a un niño de 8 años y 30 kg de peso produciría una exposición a 76,8 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 12,8 mg/100 ml.

Una dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a un adolescente de 12 años y 40 kg de peso produciría una exposición a 110 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 18,3 mg/100 ml.

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas.

Se debe tener en cuenta en niños y adolescentes y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

#### Propilenglicol

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión. Este medicamento contiene 6,2 g de propilenglicol por cada 10 ml de disolvente, que equivale a 0,62g/ml.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar efectos adversos graves en los niños menores de 5 años.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad en la reproducción o el desarrollo de animales o humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche. En consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia debe considerarse caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en los pacientes con alteración de la función renal o hepática ya que se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y alteración de la función renal.

Con dosis elevadas o el uso prolongado de propilenglicol se han comunicado varios efectos adversos, como hiperosmolaridad, acidosis láctica; alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones); depresión respiratoria, disnea; alteración de la función hepática; reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o fallo multiorgánico.

Los efectos adversos normalmente remiten tras la retirada del propilenglicol y en los casos más graves tras la hemodiálisis.

Se requiere vigilancia médica.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Sodio

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente «sin sodio».

## Reacciones adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron toxicidades hematológicas y gastrointestinales y trastornos del sistema inmunológico, considerándose estas como consecuencia esperada de la supresión. Se comunicaron infecciones, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y grave como las principales causas de morbilidad y mortalidad en el contexto del alo-TCPH. También se notificaron con frecuencia insuficiencia de la médula ósea, estomatitis, inflamación de la mucosa, hemorragia gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, amenorrea, trastornos ováricos y menopausia prematura.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas en esta sección se identificaron a partir de la información incluida en otros productos que contienen melfalán, búsquedas en la bibliografía publicada y la base de datos europea EudraVigilance relativa al uso de melfalán como parte de regímenes combinados para el contexto de alo-TCPH. Con la excepción del síndrome de Stevens- Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica identificadas en un solo paciente, las RAM comunicadas en al menos dos pacientes se han recogido en la tabla, que se incluye a continuación:

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 ( $< 1/10.000$ ) y
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se listan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	Poco frecuentes	Shock séptico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Proceso maligno primario secundario, leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión que produce neutropenia, trombopenia y anemia
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Enfermedad injerto contra huésped aguda, enfermedad injerto contra huésped crónica
	Raras	Hipersensibilidad (urticaria, edema, erupción cutánea y shock anafiláctico)
	Desconocidas	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal
Trastornos cardíacos	Raras	Parada cardíaca
	Desconocidas	Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	Desconocidas	Hemorragia, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, síndrome de neumonía idiopática, hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis
	Desconocidas	Hipertensión pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, hemorragia gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva hepática
	Raras	Anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Alopecia después de dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia después de dosis normales
	Poco frecuentes	Erupción maculopapular, alopecia
	Raras	Prurito
	Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Lesión renal aguda, insuficiencia renal
	Desconocidas	Cistitis hemorrágica, síndrome nefrótico
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Frecuentes	Amenorrea, insuficiencia ovárica, trastorno ovárico, menopausia prematura, azoospermia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	Inflamación de la mucosa, síndrome de fallo multiorgánico, pirexia
	Poco frecuentes	Sensación de calor, parestesia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Desconocidas	Aumento de la creatinina en sangre

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Las infecciones y la EICH, aunque no relacionadas directamente con melfalán, fueron las causas principales de morbilidad y mortalidad, especialmente en el contexto del trasplante alogénico.

- Infecciones e infestaciones

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Todos los pacientes de la población diana presentan riesgo de infecciones debido a su estado inmunodeprimido. La mielosupresión y los efectos inmunodepresores inducidos por melfalán pueden favorecer el desarrollo de infecciones que pueden tener un desenlace mortal en las manifestaciones más graves. Puede resultar de utilidad la adopción de medidas profilácticas como la administración de antiinfecciosos.

#### Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es una complicación muy frecuente en el contexto del TCPH alogénico. Hasta el 60 % de los pacientes sufren EICH aguda y/o crónica. La gravedad de la EICH puede oscilar entre leve y mortal en las manifestaciones más graves de la enfermedad.

La aparición de EICH puede evitarse usando terapia inmunosupresora tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como profilaxis.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Basándose en los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más sensible a sufrir complicaciones respiratorias que los adultos. Especialmente, se comunicaron complicaciones respiratorias mortales mayores en lactantes menores de dos años que en niños y adolescentes.

#### Trastornos gastrointestinales

Sobre la base de los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más propensa a sufrir complicaciones gastrointestinales.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, repórtelo a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de los números de contacto de Stendhal Colombia S.A.S que encuentra en este prospecto o a través de la red nacional de farmacovigilancia del INVIMA. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### Interacciones

##### Ácido nalidíxico

La administración de dosis intravenosas elevadas de PHELINUN junto con ácido nalidíxico en niños ha producido enterocolitis hemorrágica con desenlace mortal.

##### Busulfán

En la población pediátrica, con el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

##### Ciclosporina

Se ha descrito un deterioro de la función renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con acondicionamiento previo con dosis elevadas de melfalán intravenoso, que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra huésped.

#### Vacunas de virus vivos atenuados

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha descrito el riesgo de enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad de base. Se usará una vacuna inactivada cuando exista esa vacuna (poliomielitis).

#### Poblaciones especiales

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Igual que con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos fiables durante al menos seis meses después de terminar el tratamiento.

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo para el ser humano, pero, debido a las propiedades mutágenas y la semejanza estructural del melfalán con compuestos teratógenos conocidos, es posible que el melfalán pueda inducir malformaciones congénitas en la descendencia de los pacientes tratados.

Debe evitarse el uso de melfalán como tratamiento antineoplásico siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso, debe evaluarse que el beneficio del tratamiento supere al posible riesgo para el feto.

El TCPH está contraindicado en las mujeres embarazadas. Por tanto, el melfalán está contraindicado durante el embarazo para esta indicación

##### Lactancia

Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana: Debido a sus propiedades mutágenas, el melfalán está contraindicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

El melfalán produce supresión de la función ovárica en las mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un importante número de pacientes.

Hay pruebas de estudios en animales de que melfalán puede producir un efecto adverso en la espermatogénesis. Por tanto, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en pacientes varones. Se aconseja la crio preservación del semen antes del tratamiento.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es probable que ciertas reacciones adversas del melfalán, como las náuseas y los vómitos, puedan afectar a esta capacidad. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes

#### Vía de administración:

Para uso intravenoso exclusivamente

#### Dosificación y grupo etario

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de PHELINUN debe estar supervisada por un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos y tratamientos de acondicionamiento antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

#### Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente.

Si se produjesen complicaciones tromboembólicas en el paciente, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se estabilice con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

#### Posología

##### Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas. La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

#### Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única o 70 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante dos días seguidos.

#### Población pediátrica

##### Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

##### Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m<sup>2</sup> a 240 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

#### Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única o 70 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de PHELINUN a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada frecuentemente se aplican las dosis tradicionales de melfalán.

La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función de los órganos antes de usar melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal. Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup>.

Forma de administración

PHELINUN es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra PHELINUN por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración y se debe usar una vía venosa central.

Si se administra PHELINUN a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación.

Se recomienda inyectar lentamente PHELINUN en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, PHELINUN puede administrarse más diluido con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de “administración lenta” en una bolsa de perfusión. El tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe superar una hora y 30 minutos. Cuando se diluye más en una solución para perfusión, PHELINUN tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar que la perfusión pase a una temperatura de menos de 25°C.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La preparación de soluciones citotóxicas inyectables debe realizarse solo por profesionales de la salud cualificados, que conozcan la manipulación de agentes alquilantes, bajo condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y la seguridad de los profesionales de la salud.

PHELINUN debe prepararse para uso en una zona de preparación específica. Los profesionales de la salud deben llevar un equipo adecuado, que incluya ropa de manga larga, protección facial, gorros protectores, gafas de seguridad, guantes estériles desechables, campos de protección de la mesa de trabajo, recipientes y bolsas para la recogida de residuos. Los recipientes rotos deben tratarse con las mismas precauciones y se consideran residuos contaminados. Las excreciones y los vómitos deben manipularse con precaución. Debe advertirse al personal gestante y que eviten manipular PHELINUN.

Si PHELINUN entra en contacto con la piel, ésta se debe lavar de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón.

En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Los restos de medicamento, así como todos los materiales que se hayan usado para la reconstitución y la administración, deben eliminarse conforme a los procedimientos estándar aplicables a los productos citotóxicos, con la debida consideración de los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración

Condición de venta: Venta con formula 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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inseto Versión V1 de 27- ene-23allegado mediante radicado No. 20231069137
- Información para Prescribir Versión V1 de 27- ene-23allegado mediante radicado No. 20231069137

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario, así mismo solicita aprobación de inserto e información para Prescribir Versión V1 de 27- ene-23 allegados mediante radicado No. 20231069137.

La Sala encuentra que melfalan es un principio activo incluido en Normas Farmacológicas, el cual tiene aprobadas las siguientes indicaciones *“tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando”*. Y el interesado solicita las siguientes indicaciones - mieloma múltiple, - linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), - leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda, - neuroblastoma infantil, - cáncer de ovario, - adenocarcinoma de mama.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) previo al trasplante

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



allogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en procesos hematológicos malignos en adultos.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como régimen de acondicionamiento antes del trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en la población pediátrica, como:

- Tratamiento de acondicionamiento mieloablatoivo (AMA) en caso de enfermedades hematológicas malignas
- Tratamiento AIR en caso de enfermedades hematológicas no malignas.

El interesado presenta, como soporte para las indicaciones de tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas, varias publicaciones de estudios observacionales con las deficiencias metodológicas relacionadas con la naturaleza retrospectiva, siendo la falta de aleatorización, cegamiento, estandarización de los regímenes de tratamiento y calendario predefinido de las evaluaciones de resultados las más notorias. A este respecto le informa al interesado que en el listado de usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS) actualizado Julio 04 de 2023, se encuentra incluido el siguiente uso para melfalan *“Condicionamiento BEAM (carmustina - BCNU + etoposido + Ara-C(citarabina) + melfalan) para trasplante autólogo en linfomas”*, tanto la para tabletas de liberación no modificada de 2 mg como para el polvo para reconstituir de 50 mg para uso parenteral.

Para otras indicaciones no aprobadas el interesado no presenta soporte que las sustente.

La Sala considera que las nuevas indicaciones relacionadas con tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas se encuentran en parte incluidas en el UNIRS aprobado para melfalan y que la información allegada por el interesado no tiene la calidad metodológica suficiente para ampliar las indicaciones en el registro sanitario de los medicamentos que contienen melfalan.

Por lo anterior, la Sala ratifica las indicaciones aprobadas para los medicamentos que contienen como principio activo melfalan así: *“tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando”*.

En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica de adecuada calidad metodológica que soporte las indicaciones distintas a las aprobadas (tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando), o que limite su solicitud a las indicaciones aprobadas para el principio activo con la información farmacológica correspondiente.

### 3.1.3.2 PHELINUN® 200 mg

Expediente : 20250771  
Radicado : 20231069398  
Fecha : 17/03/2023  
Interesado : STENDHAL COLOMBIA S.A.S.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Composición:**

Cada ml de contiene melfalan clorhidrato equivalente a melfalan 5 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Las dosis elevadas de PHELINUN usado solo o combinado con otros medicamentos citotóxicos o radiación corporal total, están indicadas para el tratamiento de:

- mieloma múltiple,
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin),
- leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda,
- neuroblastoma infantil,
- cáncer de ovario,
- adenocarcinoma de mama.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) previo al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en procesos hematológicos malignos en adultos.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como régimen de acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en la población pediátrica, como:

- Tratamiento de acondicionamiento mielo ablativo (AMA) en caso de enfermedades hematológicas malignas
- Tratamiento AIR en caso de enfermedades hematológicas no malignas.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo (solo respecto al tratamiento previo al TCPH) y lactancia

**Precauciones y advertencias**

Melfalán puede provocar daños en los tejidos locales. Si se produjese extravasación, no se administrará mediante inyección directa en una vena periférica.

PHELINUN debe usarse con precaución en pacientes que se hayan sometido a radioterapia o quimioterapia reciente en previsión del aumento de la toxicidad en la médula ósea.

La enfermedad veno-oclusiva es una complicación grave que puede producirse durante el tratamiento con melfalán.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa de tres o más ciclos de quimioterapia o trasplante de células progenitoras previo pueden presentar un mayor riesgo.

**Seguimiento**

Puesto que melfalán es un potente mielo supresor, es fundamental prestar especial atención a la vigilancia del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea o insuficiencia irreversible de la médula ósea.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La citopenia puede continuar disminuyendo tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, al primer signo de una reducción anormalmente grande de los leucocitos o una trombopenia grave se debe interrumpir el tratamiento temporalmente.

Se recomienda garantizar una hidratación adecuada y diuresis forzada de los pacientes y la administración profiláctica de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos). Se considerará la administración de productos hemoderivados si es necesario. Se recomienda vigilar el estado general y renal de los pacientes que reciban dosis altas de PHELINUN.

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de la dosis en los pacientes que reciben dosis intravenosas elevadas de PHELINUN en asociación con el trasplante autólogo de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de las lesiones gastrointestinales inducidas por dosis elevadas de PHELINUN y debe consultarse la bibliografía para ver más detalles.

#### Mutagenicidad

Melfalán es mutágeno en animales y se han observado alteraciones cromosómicas en pacientes tratados con el medicamento.

#### Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos.

Se ha notificado que el melfalán es leucemogénico (leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos). Ha habido informes de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario.

El riesgo de leucemia debe sopesarse frente al posible beneficio terapéutico al considerar el uso de melfalán, especialmente cuando se usa en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha determinado que estas combinaciones aumentan el riesgo de leucemia. Antes, durante y después del tratamiento, el médico tiene que examinar a los pacientes con las pruebas habituales para detectar el cáncer temprano y comenzar un tratamiento si es necesario.

#### Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de un segundo proceso maligno primario (SPMP). Especialmente cuando se usa melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un aumento de las posibilidades de un SPMP sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

#### Complicaciones tromboembólicas

El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Especialmente en pacientes con un aumento de los factores de riesgo de trombosis, se deben considerar las medidas profilácticas contra la trombosis

#### Insuficiencia renal

Puesto que los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una notable supresión de la médula ósea, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes.

El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal que también presenten supresión medular urémica. Por tanto, puede que sea necesario reducir la dosis y debe controlarse estrechamente a estos pacientes

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán seguido de un alo-TCPH en niños menores de 2 años con LMA debido a que los datos de seguridad y de supervivencia global (SG) no se han comunicado por separado en esta categoría de edad.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán como parte del régimen de acondicionamiento previo al alo-TCPH en niños menores de 2 años con LLA.

No se debe usar melfalán en adolescentes mayores de 12 años con LMA como tratamiento de acondicionamiento seguido de alo-TCPH debido a un aumento de la tasa de mortalidad relacionada con el trasplante.

#### Etanol

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Este medicamento contiene 1,6 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42 % p/v). La cantidad en 40 ml de este medicamento equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino.

En comparación, en un adulto que beba un vaso de vino o 500 ml de cerveza, es probable que la CAS sea aproximadamente 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contengan propilenglicol o etanol puede producir una acumulación de etanol y provocar efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

#### Adultos

Una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a adultos de 70 kg de peso produciría una exposición a 40 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 6,67 mg/100 ml.

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

#### Niños y adolescentes

Una dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a un niño de 8 años y 30 kg de peso produciría una exposición a 76,8 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 12,8 mg/100 ml.

Una dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de este medicamento administrada a un adolescente de 12 años y 40 kg de peso produciría una exposición a 110 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 18,3 mg/100 ml.

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas.

Se debe tener en cuenta en niños y adolescentes y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

#### Propilenglicol

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión. Este medicamento contiene 24,9 g de propilenglicol por cada 40 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar efectos adversos graves en los niños menores de 5 años.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad en la reproducción o el desarrollo de animales o humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche. En consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia debe considerarse caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en los pacientes con alteración de la función renal o hepática ya que se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y alteración de la función renal. Con dosis elevadas o el uso prolongado de propilenglicol se han comunicado varios efectos adversos, como hiperosmolaridad, acidosis láctica; alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones); depresión respiratoria, disnea; alteración de la función hepática; reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o fallo multiorgánico.

Los efectos adversos normalmente remiten tras la retirada del propilenglicol y en los casos más graves tras la hemodiálisis.

Se requiere vigilancia médica.

#### Sodio

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Este medicamento contiene 62,52 mg de sodio por vial, que equivale al 3 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron toxicidades hematológicas y gastrointestinales y trastornos del sistema inmunológico, considerándose estas como consecuencia esperada de la supresión. Se comunicaron infecciones, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y grave como las principales causas de morbilidad y mortalidad en el contexto del alo-TCPH. También se notificaron con frecuencia insuficiencia de la médula ósea, estomatitis, inflamación de la mucosa, hemorragia gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, amenorrea, trastornos ováricos y menopausia prematura.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas en esta sección se identificaron a partir de la información incluida en otros productos que contienen melfalán, búsquedas en la bibliografía publicada y la base de datos europea EudraVigilance relativa al uso de melfalán como parte de regímenes combinados para el contexto de alo-TCPH. Con la excepción del síndrome de Stevens- Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica identificadas en un solo paciente, las RAM comunicadas en al menos dos pacientes se han recogido en la tabla, que se incluye a continuación:

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 ( $< 1/10.000$ ) y

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Las reacciones adversas se listan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Infección
	Poco frecuentes	Shock séptico
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	Poco frecuentes	Proceso maligno primario secundario, leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Mielosupresión que produce neutropenia, trombopenia y anemia
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica
	Raras	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy frecuentes	Enfermedad injerto contra huésped aguda, enfermedad injerto contra huésped crónica
	Raras	Hipersensibilidad (urticaria, edema, erupción cutánea y shock anafiláctico)
	Desconocidas	Linfocitosis hemofagocítica
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal
<b>Trastornos cardíacos</b>	Raras	Parada cardíaca
	Desconocidas	Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	Desconocidas	Hemorragia, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, síndrome de neumonía idiopática, hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis
	Desconocidas	Hipertensión pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, hemorragia gastrointestinal
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva hepática
	Raras	Anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Alopecia después de dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia después de dosis normales
	Poco frecuentes	Erupción maculopapular, alopecia
	Raras	Prurito
	Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Lesión renal aguda, insuficiencia renal
	Desconocidas	Cistitis hemorrágica, síndrome nefrótico
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Frecuentes	Amenorrea, insuficiencia ovárica, trastorno ovárico, menopausia prematura, azoospermia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	Inflamación de la mucosa, síndrome de fallo multiorgánico, pirexia
	Poco frecuentes	Sensación de calor, parestesia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Desconocidas	Aumento de la creatinina en sangre

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Las infecciones y la EICH, aunque no relacionadas directamente con melfalán, fueron las causas principales de morbilidad y mortalidad, especialmente en el contexto del trasplante alogénico.

- Infecciones e infestaciones

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Todos los pacientes de la población diana presentan riesgo de infecciones debido a su estado inmunodeprimido. La mielosupresión y los efectos inmunodepresores inducidos por melfalán pueden favorecer el desarrollo de infecciones que pueden tener un desenlace mortal en las manifestaciones más graves. Puede resultar de utilidad la adopción de medidas profilácticas como la administración de antiinfecciosos.

#### Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es una complicación muy frecuente en el contexto del TCPH alogénico. Hasta el 60 % de los pacientes sufren EICH aguda y/o crónica. La gravedad de la EICH puede oscilar entre leve y mortal en las manifestaciones más graves de la enfermedad.

La aparición de EICH puede evitarse usando terapia inmunosupresora tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como profilaxis.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Basándose en los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más sensible a sufrir complicaciones respiratorias que los adultos. Especialmente, se comunicaron complicaciones respiratorias mortales mayores en lactantes menores de dos años que en niños y adolescentes.

#### Trastornos gastrointestinales

Sobre la base de los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más propensa a sufrir complicaciones gastrointestinales.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, repórtelo a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de los números de contacto de Stendhal Colombia S.A.S que encuentra en este prospecto o a través de la red nacional de farmacovigilancia del INVIMA. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### Interacciones

##### Ácido nalidíxico

La administración de dosis intravenosas elevadas de PHELINUN junto con ácido nalidíxico en niños ha producido enterocolitis hemorrágica con desenlace mortal.

##### Busulfán

En la población pediátrica, con el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

##### Ciclosporina

Se ha descrito un deterioro de la función renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con acondicionamiento previo con dosis elevadas de melfalán intravenoso, que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra huésped.

#### Vacunas de virus vivos atenuados

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha descrito el riesgo de enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad de base. Se usará una vacuna inactivada cuando exista esa vacuna (poliomielitis).

#### Poblaciones especiales

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Igual que con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos fiables durante al menos seis meses después de terminar el tratamiento.

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo para el ser humano, pero, debido a las propiedades mutágenas y la semejanza estructural del melfalán con compuestos teratógenos conocidos, es posible que el melfalán pueda inducir malformaciones congénitas en la descendencia de los pacientes tratados.

Debe evitarse el uso de melfalán como tratamiento antineoplásico siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso, debe evaluarse que el beneficio del tratamiento supere al posible riesgo para el feto.

El TCPH está contraindicado en las mujeres embarazadas. Por tanto, el melfalán está contraindicado durante el embarazo para esta indicación.

##### Lactancia

Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana: Debido a sus propiedades mutágenas, el melfalán está contraindicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

El melfalán produce supresión de la función ovárica en las mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un importante número de pacientes.

Hay pruebas de estudios en animales de que melfalán puede producir un efecto adverso en la espermatogénesis. Por tanto, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en pacientes varones. Se aconseja la crio preservación del semen antes del tratamiento.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es probable que ciertas reacciones adversas del melfalán, como las náuseas y los vómitos, puedan afectar a esta capacidad. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes.

#### Vía de administración:

Para uso intravenoso exclusivamente

#### Dosificación y grupo etario

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de PHELINUN debe estar supervisada por un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos y tratamientos de acondicionamiento antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

#### Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente.

Si se produjesen complicaciones tromboembólicas en el paciente, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se estabilice con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

#### Posología

##### Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas. La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

#### Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única o 70 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante dos días seguidos.

##### Población pediátrica

#### Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

#### Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m<sup>2</sup> a 240 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

#### Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> en una perfusión diaria única o 70 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de PHELINUN a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada frecuentemente se aplican las dosis tradicionales de melfalán.

La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función de los órganos antes de usar melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal. Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m<sup>2</sup>.

Forma de administración

PHELINUN es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra PHELINUN por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración y se debe usar una vía venosa central.

Si se administra PHELINUN a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación.

Se recomienda inyectar lentamente PHELINUN en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, PHELINUN puede administrarse más diluido con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de "administración lenta" en una bolsa de perfusión. El tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe superar una hora y 30 minutos. Cuando se diluye más en una solución para perfusión, PHELINUN tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar que la perfusión pase a una temperatura de menos de 25°C.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La preparación de soluciones citotóxicas inyectables debe realizarse solo por profesionales de la salud cualificados, que conozcan la manipulación de agentes alquilantes, bajo condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y la seguridad de los profesionales de la salud.

PHELINUN debe prepararse para uso en una zona de preparación específica. Los profesionales de la salud deben llevar un equipo adecuado, que incluya ropa de manga larga, protección facial, gorros protectores, gafas de seguridad, guantes estériles desechables, campos de protección de la mesa de trabajo, recipientes y bolsas para la recogida de residuos. Los recipientes rotos deben tratarse con las mismas precauciones y se consideran residuos contaminados. Las excreciones y los vómitos deben manipularse con precaución. Debe advertirse al personal gestante y que eviten manipular PHELINUN.

Si PHELINUN entra en contacto con la piel, ésta se debe lavar de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón.

En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Los restos de medicamento, así como todos los materiales que se hayan usado para la reconstitución y la administración, deben eliminarse conforme a los procedimientos estándar aplicables a los productos citotóxicos, con la debida consideración de los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

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

Condición de venta: Venta con formula 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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión V1 de 27- ene-23allegado mediante radicado No. 20231069398
- Información para Prescribir Versión V1 de 27- ene-23allegado mediante radicado No. 20231069398

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario, así mismo solicita aprobación de inserto e información para Prescribir Versión V1 de 27- ene-23 allegados mediante Radicado No. 20231069137.

La Sala encuentra que melfalan es un principio activo incluido en Normas Farmacológicas, el cual tiene aprobadas las siguientes indicaciones *“tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando”*. Y el interesado solicita las siguientes indicaciones - mieloma múltiple, - linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), - leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda, - neuroblastoma infantil, - cáncer de ovario, - adenocarcinoma de mama.

**PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) previo al trasplante**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



allogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en procesos hematológicos malignos en adultos.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como régimen de acondicionamiento antes del trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en la población pediátrica, como:

- Tratamiento de acondicionamiento mieloablatoivo (AMA) en caso de enfermedades hematológicas malignas
- Tratamiento AIR en caso de enfermedades hematológicas no malignas.

El interesado presenta, como soporte para las indicaciones de tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas, varias publicaciones de estudios observacionales con las deficiencias metodológicas relacionadas con la naturaleza retrospectiva, siendo la falta de aleatorización, cegamiento, estandarización de los regímenes de tratamiento y calendario predefinido de las evaluaciones de resultados las más notorias. A este respecto le informa al interesado que en el listado de usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS) actualizado Julio 04 de 2023, se encuentra incluido el siguiente uso para melfalan *“Condicionamiento BEAM (carmustina - BCNU + etoposido + Ara-C(citarabina) + melfalan) para trasplante autólogo en linfomas”*, tanto la para tabletas de liberación no modificada de 2 mg como para el polvo para reconstituir de 50 mg para uso parenteral.

Para otras indicaciones no aprobadas el interesado no presenta soporte que las sustente.

La Sala considera que las nuevas indicaciones relacionadas con tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas se encuentran en parte incluidas en el UNIRS aprobado para melfalan y que la información allegada por el interesado no tiene la calidad metodológica suficiente para ampliar las indicaciones en el registro sanitario de los medicamentos que contienen melfalan.

Por lo anterior, la Sala ratifica las indicaciones aprobadas para los medicamentos que contienen como principio activo melfalan así: *“tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando”*.

En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica de adecuada calidad metodológica que soporte las indicaciones distintas a las aprobadas (tratamiento del mieloma, y del adenocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando), o que limite su solicitud a las indicaciones aprobadas para el principio activo con la información farmacológica correspondiente.

### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1 INFLORAN

Expediente : 20226392  
Radicado : 20221076675  
Fecha : 03/05/2022

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Interesado : SRS LIFE SCIENCES COLOMBIA S.A.S

**Composición:**

Cada cápsula contiene Lactobacillus acidophilus viable lyophilized (al menos  $1 \times 10^9$  CFU)  
Bifidobacterium bifidum viable lyophilized (al menos  $1 \times 10^9$  CFU)

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones:

**Profilaxis**

Prevención de los síndromes gastrointestinales dismicrobianos.

**Tratamiento**

- Síndromes diarreicos y dispépticos por alteración de la flora bacteriana (diarrea, enteritis inespecífica en adultos y lactantes, colitis).
- Dismicrobismo causado por antibióticos.
- Trastornos digestivos en lactantes alimentados con fórmula.
- Coadyuvante en la eliminación de enterobacterias patógenas resistentes a quimioterapia antimicrobiana.

**Otras indicaciones**

Tratamiento preventivo y complementario de enterocolitis necrosante en neonatos o preinfantes.

**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y Advertencias:**

No utilizar para tratamientos prolongados. Después de un corto período de tratamiento sin resultados evidentes, busque atención médica.

Consejo. Puede haber diferencias relacionadas con el lote en el color del contenido liofilizado debido a los excipientes. contenido en la preparación.

El medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

El medicamento contiene sacarosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

**Reacciones adversas:**

No se han notificado efectos indeseables a las dosis recomendadas

Interacciones: No reportadas

Poblaciones Especiales: no repostadas

Vía de administración: oral

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario

Posología

Una cápsula tres veces al día.

Forma de administración

Tanto para niños como para adultos, ingerir con un poco de líquido no tibio, antes de las comidas.

Población pediátrica

Para lactantes, vierta el contenido de la cápsula en un poco de líquido no tibio o agua azucarada.

Posología y forma de administración

Posología

Una cápsula tres veces al día.

Método de administración

Tanto para niños como para adultos, las cápsulas deben ser tragadas con un poco de líquido frío o templado, 15 minutos antes de las comidas

Población pediátrica

Para bebés, vierta el contenido de la cápsula en un poco de líquido frío o templado o agua azucarada.

No tome más de la dosis recomendada.

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 asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1
- Información para Prescribir Versión 1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 1 con fecha de revisión: 28/06/2015 allegados mediante radicado 20221076675, para el producto INFLORAN®, principio activo *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium bifidum*, en las indicaciones: **Profilaxis: Prevención de los síndromes gastrointestinales dismicrobianos. Tratamiento: - Síndromes diarreicos y dispépticos por alteración de la flora bacteriana (diarrea, enteritis inespecífica en adultos y lactantes, colitis). - Dismicrobismo causado por antibióticos. - Trastornos digestivos en lactantes alimentados con fórmula. - Coadyuvante en la eliminación de enterobacterias patógenas resistentes a quimioterapia antimicrobiana. Otras indicaciones: Tratamiento preventivo y complementario de enterocolitis necrosante en neonatos o preinfantes.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala encuentra que el interesado no allega información clínica de apropiada calidad metodológica. En consecuencia, recomienda requerir al interesado para que presente información clínica suficiente que soporte las indicaciones distintas a: *“Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes con alteraciones de la flora intestinal ocasionada por antibióticos”*.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 SIALANAR® 320 mcg/ml Solución Oral

Expediente : 20250727

Radicado : 20231068746

Fecha : 16/03/2023

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada ml contiene 400 mcg de bromuro de glicopirronio equivalente a 320 mcg de glicopirronio.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de sialorrea grave (exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo y lactancia

Glaucoma

Retención urinaria

Insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), incluyendo a pacientes con enfermedades renales en fase terminal que requieren diálisis.

Antecedentes de obstrucción intestinal, colitis ulcerosa, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis.

Tratamiento concomitante con una dosis oral sólida de cloruro potásico y anticolinérgicos

Precauciones y Advertencias:

Efectos anticolinérgicos

Efectos anticolinérgicos tales como retención urinaria, estreñimiento y sobrecalentamiento debido a la inhibición de la sudoración pueden ser dosis dependientes y difíciles de evaluar en un niño

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

discapacitado. El control por parte de los médicos y de los cuidadores es necesario de acuerdo con las siguientes instrucciones:

El cuidador debe interrumpir el tratamiento y pedir consejo al médico prescriptor en caso de:

- estreñimiento
- retención urinaria
- neumonía
- reacción alérgica
- pirexia
- clima muy caluroso
- cambios en el comportamiento

Después de evaluar el efecto adverso, el médico prescriptor decidirá si la interrupción del tratamiento se debe mantener o si se debe continuar con una dosis más baja.

Falta de datos de seguridad a largo plazo

No hay datos de seguridad publicados más allá de las 24 semanas de duración del tratamiento. Debido a los pocos datos disponibles de seguridad a largo plazo y las dudas sobre el riesgo potencial de carcinogenicidad, la duración total del tratamiento debe ser la más corta posible. Si es necesario un tratamiento continuado (por ejemplo, en cuidados paliativos) o si el tratamiento se repite de forma intermitente (por ejemplo, uso no paliativo en el tratamiento de la enfermedad crónica) se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de acuerdo a cada caso individual y el tratamiento debe ser controlado de forma más estrecha.

Sialorrea leve a moderada

Debido a la escasa probabilidad de beneficio y al perfil de efecto adverso conocido, Sialanar no se debe administrar a niños con sialorrea leve a moderada.

Trastornos cardíacos

El glicopirronio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio, hipertensión, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas y patologías que se caracterizan por la presencia de taquicardia (incluyendo tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca) debido al aumento potencial de la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y trastornos de la frecuencia cardíaca producidos por su administración. Se debe aconsejar al cuidador que tome el pulso al niño si parece indispuesto e informar al médico si la frecuencia cardíaca es muy alta o muy baja.

Trastornos gastrointestinales

Los antimuscarínicos como el glicopirronio se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, con antecedentes de estreñimiento y con diarrea.

Trastornos dentales

Dado que una reducción de la salivación puede aumentar el riesgo de caries y de enfermedades periodontales, es importante que los pacientes mantengan una higiene dental diaria adecuada y que revisen su salud dental de forma habitual.

Trastornos respiratorios

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El glicopirronio puede provocar espesor de las secreciones, lo cual puede hacer aumentar el riesgo de infección respiratoria y neumonía. La administración de glicopirronio se debe interrumpir si aparece una neumonía.

Reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC)

En los ensayos clínicos se ha descrito un aumento de los efectos sobre el SNC incluyendo: irritabilidad, somnolencia, agitación, hiperactividad, déficit de atención, frustración, cambios de humor, estallidos de temperamento o comportamiento explosivo, sensibilidad excesiva, seriedad o tristeza, episodios frecuentes de llantos y temor. Se deben controlar los cambios de comportamiento.

Como consecuencia de su carga cuaternaria, el glicopirronio presenta una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica, aunque el grado de penetración es desconocido. Se deberá actuar con precaución con los niños con la barrera hematoencefálica comprometida, por ejemplo, derivación intraventricular, tumor cerebral, encefalitis.

Niños menores de 3 años

Sialanar no está recomendado para niños menores de 3 años dado que existen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad del glicopirronio para este grupo de edad.

Crecimiento y desarrollo

No se han investigado los efectos del glicopirronio sobre el aparato reproductor.

Aunque en los estudios clínicos no se ha descrito ningún efecto a corto o a largo plazo del glicopirronio sobre el neurodesarrollo o el crecimiento, no se han realizado estudios dirigidos específicamente a estos aspectos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis máxima, esto es, esencialmente «exento de sodio»

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 2,3 mg de benzoato de sodio (E211) en cada ml.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas son habituales con el glicopirronio debido a sus conocidos efectos farmacodinámicos anticolinérgicos. Las reacciones adversas más comunes son sequedad de la boca (11%), estreñimiento (20%), diarrea (18%), vómitos (18%), retención urinaria (15%), rubefacción (11%) y congestión nasal (11%).

Las reacciones adversas son más comunes con las dosis más altas y un uso prolongado.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en los documentos de los ensayos utilizando glicopirronio para sialorrea en la población pediátrica (incluyendo 2 ensayos controlados con placebo, un estudio de seguridad sin grupo de control utilizando glicopirronio durante un periodo de 6 meses, y 3 estudios de apoyo con datos de reacciones adversas en la población diana) están recogidos en la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 3). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: 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 ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Lista de reacciones adversas

Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuentes
Neumonía	Frecuentes
Infección del trato urinario	Frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Irritabilidad	Muy frecuentes
Agitación	Frecuentes
Somnolencia	Frecuentes
Inquietud	Frecuencia no conocida
Hiperactividad	Frecuencia no conocida
Déficit de atención	Frecuencia no conocida
Frustración	Frecuencia no conocida
Humor variable	Frecuencia no conocida
Enfadados	Frecuencia no conocida
Trastorno explosivo intermitente	Frecuencia no conocida
Sensibilidad, timidez y trastorno de retirada social específico de la infancia o la adolescencia	Frecuencia no conocida
Sensación de tristeza	Frecuencia no conocida
Llanto	Frecuencia no conocida
Miedo	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Poco frecuentes
Insomnio	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos oculares</b>	
Midriasis	Poco frecuentes
Nistagmo	Poco frecuentes
Glaucoma de ángulo cerrado	Frecuencia no conocida
Fotofobia	Frecuencia no conocida
Sequedad de ojos	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Rubefacción	Muy frecuentes
Bradycardia transitoria	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Congestión nasal	Muy frecuentes
Epistaxis	Frecuentes
Secreciones bronquiales reducidas	Muy frecuentes
Sinusitis	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Sequedad de boca	Muy frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes
Diarrea	Muy frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes
Halitosis	Poco frecuentes
Candidiasis esofágica	Poco frecuentes
Trastorno de motilidad gastrointestinal	Poco frecuentes
Pseudoobstrucción	Poco frecuentes
Náuseas	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Exantema	Frecuentes
Sequedad de la piel	Frecuencia no conocida
Inhibición de la sudoración	Frecuencia no conocida

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Retención urinaria	Muy frecuentes
Urgencia urinaria	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Pirexia	Frecuentes
Deshidratación	Poco frecuentes
Sed en clima caluroso	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida
Reacciones alérgicas	Frecuencia no conocida

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Retención urinaria

La retención urinaria es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (15%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la retención urinaria.

#### Neumonía

La neumonía es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (7,9%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la neumonía.

#### Estreñimiento

El estreñimiento es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (30%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva el estreñimiento.

#### Sistema nervioso central

Aunque el glicopirronio tiene una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica, se ha descrito en estudios clínicos un aumento de efectos sobre el sistema nervioso central (23%). Estos efectos deben ser consultados con el cuidador durante los análisis del tratamiento y si fuera necesario considerar una reducción de la dosis.

#### Trastornos cardiacos

El glicopirronio tiene un efecto sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea a dosis utilizadas durante la anestesia, aunque los estudios clínicos realizados en niños con exceso de producción de saliva crónico no han mostrado este efecto. Cuando se evalúe la tolerancia, se debe tener en cuenta un efecto sobre el sistema cardiovascular.

#### 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.

#### Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Población pediátrica

Existen pocos datos disponibles en relación con las interacciones con otros medicamentos en el grupo de edad pediátrica. La información siguiente de interacciones del medicamento es relevante para el glicopirronio.

#### Contraindicaciones del uso concomitante

##### Dosis oral sólida de cloruro potásico

El glicopirronio puede potenciar el riesgo de lesiones del tracto digestivo superior asociadas a las formulaciones orales sólidas de cloruro potásico debido al aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal creando una concentración localizada elevada de iones potasio. Se ha observado una asociación con la aparición de hemorragia gastrointestinal alta y pequeñas úlceras intestinales, estenosis, perforación y obstrucción.

##### Anticolinérgicos

El uso concomitante de anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos. Los anticolinérgicos pueden retrasar la absorción gastrointestinal de otros anticolinérgicos administrados por vía oral y también aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos.

#### Uso concomitante a considerar con precaución

##### Antiespasmódicos

El glicopirronio puede actuar como antagonista de los efectos farmacológicos de sustancias gastrointestinales procinéticamente activas como la domperidona y a metoclopramida.

##### Topiramato

El glicopirronio puede potenciar los efectos de oligohidrosis e hipertermia asociados al uso del topiramato, especialmente en pacientes pediátricos.

##### Antihistamínicos sedantes

Los antihistamínicos sedantes pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del anticolinérgico y/o antihistamínico  
Neurolépticos/antipsicóticos

Pueden potenciarse los efectos de sustancias activas como fenotiazinas, clozapina y haloperidol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o neuroléptico/antipsicótico

##### Relajantes del músculo esquelético

El empleo de anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

##### Antidepresivos tricíclicos y los IMAO

Los antidepresivos tricíclicos y los IMAO pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o antidepresivos tricíclicos y los IMAO.

##### Opiáceos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustancias activas como la petidina y la codeína pueden dar como resultado efectos aditivos adversos sobre el sistema nervioso central y gastrointestinales, y aumentar el riesgo de estreñimiento grave o íleo paralítico y depresión del SNC. Si el uso concomitante no se puede evitar, se debe controlar que los pacientes no padezcan depresión del SNC y estreñimiento potencialmente excesivo o prolongado.

#### Corticoesteroides

Se puede desarrollar glaucoma inducido por esteroides debido a la administración tópica, inhalada, oral o intravenosa de esteroides. El uso concomitante puede dar como resultado un aumento de la presión intraocular a través de un mecanismo de ángulo abierto o cerrado.

#### Otros

Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, antihistamínicos, antidepresivos) pueden provocar efectos acumulativos en el sistema nervioso parasimpático, incluyendo sequedad de la boca, retención urinaria, estreñimiento y confusión, y un aumento del riesgo de síndrome de intoxicación colinérgica.

#### Poblaciones Especiales

##### Población pediátrica (niños con edades <3 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de glicopirronio en niños desde el nacimiento hasta <3 años. No se dispone de datos.

##### Población adulta

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. La evidencia de los ensayos clínicos es limitada para el uso de glicopirronio en la población adulta con exceso de producción de saliva patológico.

##### Personas de edad avanzada

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. Las personas de edad avanzada presentan una semivida de eliminación más larga y una tasa de aclaramiento del medicamento reducida y además existen pocos datos que apoyen la eficacia en un uso a corto plazo. Así, Sialanar no se debe utilizar en pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina predominantemente a través del sistema circulatorio mediante excreción renal y no se cree que la insuficiencia hepática dé lugar a un resultado un aumento relevante en la exposición sistémica a glicopirronio.

##### Insuficiencia renal

Las dosis se deben reducir un 30% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (eGFR <90  $\geq$ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), incluidos aquellos con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis.

Tabla 2. Tabla de dosificación para niños y adolescentes con insuficiencia renal leve a moderada

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
<b>Kg</b>	(~8,8µg/kg) <sup>1</sup>	(~17,6µg/kg) <sup>1</sup>	(~27,2µg/kg) <sup>1</sup>	(~36µg/kg) <sup>1</sup>	(~44,8µg/kg) <sup>1</sup>
	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>
<b>13-17</b>	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1*
<b>18-22</b>	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8*
<b>23-27</b>	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5*
<b>28-32</b>	0,8	1,7	2,5	3,4	4,2*
<b>33-37</b>	1	2	2,9	3,9	4,2*
<b>38-42</b>	1,1	2,2	3,4	4,2*	4,2
<b>43-47</b>	1,2	2,5	3,8	4,2*	4,2
<b>≥48</b>	1,4	2,8	4,2*	4,2	4,2

<sup>1</sup> se refiere a µg/kg de glicopirronio

\*Dosis máxima individual en este rango de peso

Vía de administración

Forma de administración

Únicamente para vía oral.

La administración conjunta con comida da como resultado una disminución de la exposición sistémica al medicamento. La dosis se debe administrar por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas o a horas fijas en relación a la ingesta de la comida. Se deben evitar alimentos con un alto contenido en grasas. En casos en los que las necesidades específicas del niño determinen que es necesaria la administración conjunta con comida, la dosis del medicamento se debe administrar de forma fija durante la ingesta de comidas.

Introducir el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco. Introducir el final de la jeringa oral en el adaptador de la jeringa y asegurarse de que queda bien sujeto. Volcar el frasco hacia abajo. Presionar cuidadosamente el émbolo hacia abajo hasta el nivel correcto (ver las tablas 1 y 2 para la dosis correcta). Girar el frasco hacia arriba. Extraer la jeringa oral. Colocar la jeringa oral dentro de la boca del niño y presionar el émbolo lentamente para liberar cuidadosamente el medicamento. Si se administra el medicamento a su hijo a través de una sonda de alimentación, lavar la sonda con 10 ml de agua después de haber administrado el medicamento.

La jeringa oral se debe lavar cuidadosamente con agua caliente y dejar que se seque después de cada uso (es decir, tres veces al día). No utilizar un lavaplatos.

Dosificación y grupo etario

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, se recomienda Sialanar para el empleo intermitente a corto plazo.

Población pediátrica – adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores La pauta de administración del glicopirronio depende del peso del niño, comenzando aproximadamente con 12,8 microgramos/kg por dosis (equivalente a 16 microgramos/kg por dosis de bromuro de

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

glicopirronio), tres veces al día y aumentando las dosis que se muestran a continuación en la Tabla 1, cada 7 días. El ajuste de la dosis debe continuar hasta que la eficacia compense las reacciones adversas y se aumentará o se disminuirá cuando proceda, hasta una dosis individual máxima de 64 microgramos/kg de peso corporal de glicopirronio o 6 ml (1,9 mg de glicopirronio, equivalente a 2,4 mg de bromuro de glicopirronio) tres veces al día, si esta es inferior. El ajuste de la dosis se debe consensuar con el cuidador para evaluar la eficacia y las reacciones adversas hasta que se encuentre una dosis de mantenimiento aceptable.

Las reacciones adversas se pueden reducir utilizando la dosis efectiva más baja necesaria para controlar los síntomas. Es importante que el cuidador compruebe el volumen de la dosis en la jeringa antes de la administración. El volumen máximo de la dosis más alta es de 6 ml. En caso de que se conozca la aparición de una reacción adversa anticolinérgica cuando se aumente la dosis, esta se debe reducir a la dosis más baja anterior y realizar un seguimiento de la reacción adversa.

Si la reacción adversa persiste, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de estreñimiento, retención urinaria o neumonía, se debe interrumpir el tratamiento y contactar con el médico prescriptor del medicamento.

Los niños más pequeños pueden ser más susceptibles a reacciones adversas y esto se debe tener en cuenta cuando se ajuste la dosis.

Después del periodo de ajuste de la dosis, se debe controlar la sialorrea en el niño junto con el cuidador a intervalos no superiores a 3 meses, para evaluar los cambios en la eficacia y/o tolerancia durante el tiempo transcurrido y ajustar la dosis correctamente.

La Tabla 1 muestra la dosis en ml de solución que se debe administrar para cada rango de peso a cada aumento de la dosis.

Tabla 1. Tabla de dosis para niños y adolescentes con función renal normal

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
<b>Kg</b>	(~12,8µg/kg) <sup>1</sup>	(~25,6µg/kg) <sup>1</sup>	(~38,4µg/kg) <sup>1</sup>	(~51,2µg/kg) <sup>1</sup>	(~64µg/kg) <sup>1</sup>
	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>	<b>ml</b>
<b>13-17</b>	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
<b>18-22</b>	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
<b>23-27</b>	1	2	3	4	5*
<b>28-32</b>	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
<b>33-37</b>	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
<b>38-42</b>	1,6	3,2	4,8	6*	6
<b>43-47</b>	1,8	3,6	5,4	6*	6
<b>≥48</b>	2	4	6*	6	6

<sup>1</sup> se refiere a µg/kg de glicopirronio

\*Dosis máxima individual en este rango de peso

### Sobredosis

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Síntomas

La sobredosis de glicopirronio puede dar como resultado un síndrome anticolinérgico, producido por la inhibición de la neurotransmisión colinérgica en los sitios de los receptores muscarínicos. Las manifestaciones clínicas están causadas por efectos en el SNC, efectos sobre el sistema nervioso periférico o en ambos. Manifestaciones frecuentes incluyen rubefacción, sequedad de la piel y de las membranas mucosas, midriasis con pérdida de acomodación, estado mental alterado y fiebre. Otras manifestaciones incluyen taquicardia sinusal, disminución de los ruidos intestinales, íleo funcional, retención urinaria, hipertensión, temblores y espasmos mioclónicos.

## Manejo

Los pacientes que presentan una intoxicación anticolinérgica deben ser llevados al servicio de urgencias más cercano que disponga de servicios avanzados de soporte vital. No se recomienda la descontaminación gastrointestinal con carbón activado previa al ingreso hospitalario debido a su potencial para producir somnolencia y convulsiones y el consiguiente riesgo de aspiración pulmonar.

En el hospital, se puede administrar carbón activo si las vías respiratorias del paciente pueden protegerse adecuadamente. El salicilato de fisostigmina está recomendado cuando existe una taquidisritmia con el consiguiente compromiso hemodinámico, convulsiones intratables, agitación grave o psicosis.

Se debe aconsejar a pacientes y/o padres/cuidadores de que se aseguren que se administra una dosis precisa en cada toma, para evitar las consecuencias perjudiciales de las reacciones anticolinérgicas del glicopirronio observadas cuando se cometen errores en la dosificación o en caso de sobredosis.

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
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 00 allegado mediante radicado No. 20231068746
- Información para Prescribir versión 00 allegado mediante radicado No. 20231068746

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

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.6.1 VITADRONIC® 150 mg + 22400 U.I

Expediente : 20236926  
Radicado : 20221197578 / 20231044659  
Fecha : 24/02/2023  
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene ibandronato de sodio equivalente a ácido ibandronico 150,0 mg, colecalciferol (Vitamina D3) 22400 U.I

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis. Ibone D no debe ser utilizado para tratar la deficiencia de vitamina.

#### Contraindicaciones:

Ibandronato: anomalías del esófago que retarden el vaciamiento, como la estenosis o la acalasia; duodenitis, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, hernia hiatal. Incapacidad para pararse o sentarse durante al menos 30 minutos. Hipocalcemia. Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Vitamina d3: metabólicas: los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

#### Precauciones y Advertencias

Puede ocurrir irritación severa de la mucosa Gastrointestinal superior. Por lo anterior se deben seguir estrictamente las instrucciones de dosificación y tener precaución en pacientes con enfermedad activa del tracto gastrointestinal superior. Se debe suspender el tratamiento si aparecen nuevos síntomas o hay empeoramiento de los existentes. La hipocalcemia puede empeorar y debe ser corregida antes del su uso de ibone d. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Raramente se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula. Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2años o más). No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma. El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma. Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva. Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más. Debe tomarse solo con agua (6-8 oz) por lo menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día. Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma del ibone d. No tomar la tableta recubierta a la hora de acostarse o antes de Levantarse.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas que predicen el número de componentes individuales (ácido ibandrónico o colecalciferol) pueden ser posibles efectos indeseables con VITADRONIC®.

No se identificaron reacciones adversas adicionales para la combinación de ácido ibandrónico y colecalciferol.

Efectos indeseables asociados con el ácido ibandrónico

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más gravemente son reacción anafiláctica/shock anafiláctico, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de la mandíbula, irritación gastrointestinal, inflamación ocular.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son artralgia y síntomas similares a los de la gripe. Estos síntomas suelen asociarse con la primera dosis, suelen ser de corta duración, leves o moderados en intensidad, y suelen desaparecer con la continuación del tratamiento, sin necesidad de medidas correctivas.

#### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra la lista completa de reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento con ácido ibandrónico oral 2,5 mg diarios se evaluó en 125 pacientes tratados en 4 estudios clínicos controlados con placebo, con la gran mayoría de los pacientes procedentes del estudio principal de fractura de 3 años. (MF4411).

En un estudio de dos años realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes y ácido ibandrónico 2,5 mg una vez al día fue similar. La proporción total de los pacientes que tuvieron una reacción adversa fue del 22,7 % y del 25,0 % para el ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes después de un año y dos años, Respectivamente. En la mayoría de los casos, estas reacciones no condujeron a la interrupción de la terapia.

Las reacciones adversas se enumeran por clases de sistemas de órganos según MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen 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 ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas están en orden descendente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en mujeres posmenopáusicas tratadas con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes o con ácido ibandrónico 2,5 mg diarios, en estudios de fase III BM16549 y MF4411 y en experiencia post-comercialización. Interacciones: Relacionadas con el ácido ibandrónico

Interacción fármaco-alimento: En general, la biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en presencia de alimentos. En particular, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro), pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®, lo que es consistente con los resultados obtenidos en estudios

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con animales. Por lo tanto, los pacientes deben ayunar por la noche (al menos 6 horas) antes de tomar VITADRONIC® y deben continuar durante otra hora después de la ingestión.

**Interacción con otros medicamentos:** Las interacciones metabólicas no se consideran probables, ya que el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas P450 hepáticas humanas y se ha demostrado que no induce el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. El ácido ibandrónico se elimina únicamente por excreción renal, sin someterse a ningún proceso de biotransformación. **Suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes polivalentes:** Los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro) pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®. Por lo tanto, los pacientes no deben tomar ningún otro medicamento por vía oral, al menos dentro de las 6 horas anteriores a la toma de VITADRONIC® y hasta 1 hora después de tomarlo.

**Ácido acetilsalicílico y AINES:** Al igual que el ácido acetilsalicílico, los AINE y los bifosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, por lo que se debe tener precaución durante la administración concomitante.

**Bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones:** De los más de 1500 pacientes que participaron en el estudio BM 16549, comparando la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, el 14% y el 18% utilizaron bloqueadores de histamina (H<sub>2</sub>) o inhibidores de la bomba de protones después de un año y dos años respectivamente. Entre estos pacientes, la incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes fue similar a la observada entre los pacientes tratados con ácido ibandrónico 2,5 mg diarios.

En voluntarios varones sanos y mujeres posmenopáusicas, la administración intravenosa de ranitidina causó un aumento en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en aproximadamente un 20%, probablemente como resultado de la disminución de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento está dentro de la variabilidad normal la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, el ajuste de la dosis no se considera necesario cuando VITADRONIC® se administra con antagonistas H<sub>2</sub> u otros fármacos que aumentan el pH gástrico.

#### Relacionado con Colecalciferol

**Vitamina A:** La vitamina A puede antagonizar las acciones de la vitamina D.

**Magnesio:** El aumento de magnesio plasmático aumenta la secreción de paratormona (PTH), lo que estimula la síntesis de 1.25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D - forma activa). Por otro lado, la deficiencia de magnesio puede resultar en una secreción deficiente de PTH seguida de hipocalcemia y reducción de la concentración sérica de 1.25 (OH) 2D.

**Fármacos antiepilépticos:** La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona pueden aumentar la necesidad de vitamina D al aumentar la metabolización de la vitamina D y reducir la absorción de calcio.

**Rifampicina e isoniazida:** Estos medicamentos pueden aumentar el metabolismo de la vitamina D y reducir su eficacia.

**Glucósidos cardíacos (digitálicos):** La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardíacos durante el tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes deben ser monitoreados con una evaluación regular del electrocardiograma (ECG) y los niveles séricos de calcio.

**Corticosteroides sistémicos:** Estos medicamentos pueden antagonizar el efecto de la vitamina D y, por lo tanto, inducir la absorción de calcio. El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.

Agentes citotóxicos (actinomicina) y antifúngicos (benzimidazóis): Estos agentes interfieren con la actividad de la vitamina D al inhibir la conversión de 25-hidroxivitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) en 1,25- dihidroxivitamina D por la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1- hidroxilasa.

Diuréticos tiazídicos: Estos medicamentos aumentan la reabsorción tubular de calcio y pueden aumentar el efecto hipercalcémico de altas dosis de vitamina D.

Resinas de permuta iónica: El tratamiento con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes (por ejemplo, aceite de parafina) puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como el orlistat, indicado en el tratamiento de la obesidad, y la colestiramina, indicados para bajar los niveles de colesterol, pueden reducir la absorción de vitamina D.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales: En el estudio de tratamiento mensual, se incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, incluidos pacientes con úlcera gástrica sin episodios de sangrado u hospitalización, y pacientes con dispepsia o reflujo controlado. con medicación. Para estos pacientes, no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre el régimen de tratamiento de 150 mg una vez al mes y el tratamiento con 2,5 mg diarios.

Estado gripal: El estado de la gripe incluye eventos reportados como reacción de fase aguda o síntomas que incluyen mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito o dolor óseo. Osteonecrosis de la mandíbula: Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que ayudan a la resorción ósea, como el ácido ibandrónico. Se han notificado casos de ONM después de la comercialización de ácido ibandrónico.

Inflamación ocular: Con el ácido ibandrónico, se han reportado eventos con inflamación ocular como uveítis, episclerita y esclerita. En algunos casos, estos eventos no desaparecieron hasta la interrupción del ácido ibandrónico.

Reacción anafiláctica/shock anafiláctico: Se han notificado casos de reacción anafiláctica/shock anafiláctico, incluidos eventos mortales, en pacientes tratados con ácido ibandrónico intravenoso.

Efectos indeseables asociados con colecalciferol

Resumen del perfil de seguridad: El colecalciferol es bien tolerado por adultos con función renal normal, y la frecuencia de efectos indeseables es poco común o rara. La hipercalcemia y la hipercalcúria son efectos indeseables poco frecuentes. En casos raros, se puede encontrar picazón, erupción cutánea o urticaria.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 muestra una lista completa de reacciones adversas conocidas.

Las reacciones adversas se enumeran por clases de sistemas de órganos según MedDRA y por frecuencia categoría. Las categorías de frecuencia se definen 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 ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en mujeres posmenopáusicas tratadas con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes o con ácido ibandrónico 2,5 mg diarios, en estudios de fase III BM16549 y MF4411 y en experiencia post-comercialización.



Clases de Sistemas de órganos	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunitario		Exacerbación del asma	Reacción de hipersensibilidad	Reacción anafiláctica/shock anafiláctico†
Enfermedades de la <u>sistema nervioso</u>	Jaqueca	Mareos		
Afecciones oculares			Inflamación ocular†	
Trastornos del oído y del laberinto				Osteonecrosis del conducto auditivo externo (clase de reacción adversa a bifosfonatos)
Enfermedades gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Trastorno por reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o agerres esofágicos y distalgia, vómitos, Fautulencia	<b>Duodenta</b>	
Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido		Angioedema, Edema facial, Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatitis. Genética dolorosa†
Infecciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	Aralgia, Mialgia, Dolor <del>musculoesquelético</del> , <del>contracturas</del> musculares, Rigidez <del>musculoesquelética</del>	Dorsalgia	Fracturas femorales <del>subtrocantericas</del> , y diafisis anepicas†	Osteonecrosis de la mandíbula†
Perturbaciones generales y cambios en el administración	Estado grial*	Fatiga		

Tabla 2: Reacciones adversas conocidas a medicamentos para la recolección de ciferol

Clases de sistemas Órganos	Raro	Raro
Enfermedades del metabolismo y Nutrición	Hipercalcemia e hiper calciúria	
Infecciones tisulares cutáneo y subcutáneo		Picazón , erupción cutánea y urticaria

## Interacciones

### Relacionadas con el ácido ibandrónico

#### Interacción fármaco-alimento

En general, la biodisponibilidad oral del ácido ibandrónico disminuye en presencia de alimentos. En particular, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro), pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®, lo que es consistente con los resultados obtenidos en estudios con animales. Por lo tanto, los pacientes deben ayunar por la noche (al menos 6 horas) antes de tomar VITADRONIC® y deben continuar durante otra hora después de la ingestión.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Interacción con otros medicamentos

Las interacciones metabólicas no se consideran probables, ya que el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas P450 hepáticas humanas y se ha demostrado que no induce el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. El ácido ibandrónico se elimina únicamente por excreción renal, sin someterse a ningún proceso de biotransformación.

Suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes polivalentes.

Los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro) pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®. Por lo tanto, los pacientes no deben tomar ningún otro medicamento por vía oral, al menos dentro de las 6 horas anteriores a la toma de VITADRONIC® y hasta 1 hora después de tomarlo.

#### Ácido acetilsalicílico y AINES

Al igual que el ácido acetilsalicílico, los AINE y los bifosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, por lo que se debe tener precaución durante la administración concomitante.

#### Bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones

De los más de 1500 pacientes que participaron en el estudio BM 16549, comparando la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandrónico, el 14% y el 18% utilizaron bloqueadores de histamina (H2) o inhibidores de la bomba de protones después de un año y dos años respectivamente. Entre estos pacientes, la incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con ácido ibandrónico 150 mg una vez al mes fue similar a la observada entre los pacientes tratados con ácido ibandrónico 2,5 mg diarios.

En voluntarios varones sanos y mujeres posmenopáusicas, la administración intravenosa de ranitidina causó un aumento en la biodisponibilidad del ácido ibandrónico en aproximadamente un 20%, probablemente como resultado de la disminución de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento está dentro de la variabilidad normal la biodisponibilidad del ácido ibandrónico, el ajuste de la dosis no se considera necesario cuando VITADRONIC® se administra con antagonistas H2 u otros fármacos que aumentan el pH gástrico.

#### Relacionado con Colecalciferol Vitamina A

La vitamina A puede antagonizar las acciones de la vitamina D. Magnesio

El aumento de magnesio plasmático aumenta la secreción de paratormona (PTH), lo que estimula la síntesis de 1.25(OH)2D (calcitriol o 1,25-dihidroxit vitamina D - forma activa). Por otro lado, la deficiencia de magnesio puede resultar en una secreción deficiente de PTH seguida de hipocalcemia y reducción de la concentración sérica de 1.25 (OH) 2D.

#### Fármacos antiepilépticos

La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona pueden aumentar la necesidad de vitamina D al aumentar la metabolización de la vitamina D y reducir la absorción de calcio.

#### Rifampicina e isoniazida

Estos medicamentos pueden aumentar el metabolismo de la vitamina D y reducir su eficacia.

#### Glucósidos cardíacos (digitálicos)

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardíacos durante el tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes deben ser monitoreados con una evaluación regular del electrocardiograma (ECG) y los niveles séricos de calcio.

#### Corticosteroides sistémicos

Estos medicamentos pueden antagonizar el efecto de la vitamina D y, por lo tanto, inducir la absorción de calcio. El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.

Agentes citotóxicos (actinomicina) y antifúngicos (benzimidazóis)

Estos agentes interfieren con la actividad de la vitamina D al inhibir la conversión de 25-hidroxitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) en 1,25-dihidroxitamina D por la enzima renal 25-hidroxitamina D-1-hidroxilasa.

#### Diuréticos tiazídicos

Estos medicamentos aumentan la reabsorción tubular de calcio y pueden aumentar el efecto hipercalcémico de altas dosis de vitamina D.

#### Resinas de permuta iónica

El tratamiento con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes (por ejemplo, aceite de parafina) puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como el orlistat, indicado en el tratamiento de la obesidad, y la colestiramina, indicados para bajar los niveles de colesterol, pueden reducir la absorción de vitamina D

#### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en los que la tasa de filtración glomerular es de 30 ml/min o más y debe administrarse con cuidado.

No se debe administrar VITADRONIC® en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis.

Población anciana (> 65 años).

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica. VITADRONIC® no está diseñado para su uso en pacientes menores de 18 años y no se ha estudiado en la población pediátrica.

Vía de administración: oral

#### Dosificación y grupo etario

1 comprimido recubierto de 150 mg de ácido Ibandrónico (como Ibandronato sódico) + 22.400 U.I. colecalciferol (Vitamina D3); una vez por mes.

Debe tomarse solo con agua (6-8 oz) por lo menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma de Vitadronic. No tomar el comprimido recubierto a la hora de acostarse o antes de levantarse.

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 V 1.0 CO2022-08. allegado mediante radicado No. 20231044659.
- Información para Prescribir Versión Version IF1- 0822 allegado mediante radicado No. 20231044659.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de una nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de la información del inserto versión 1.0 CO2022-08 y de la información para prescribir versión IF1- 0822 allegados mediante Radicado No. 20231044659, para el producto para el producto VITADRONIC® 150 mg + 22400 U.I, principios activos: Ibandronato sódico + Vitamina D, en las indicaciones: *Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis. Ibone D no debe ser utilizado para tratar la deficiencia de vitamina.*

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

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene ibandronato de sodio equivalente a ácido ibandronico 150 mg, colecalciferol (Vitamina D3) 22400 U.I

**Forma farmacéutica:** tableta recubierta

**Indicaciones:**

**Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Hipervitaminosis D.
- Nefrolitíase.
- Enfermedad o afección resultante de cambios en las concentraciones séricas de calcio (hipocalcemia o hipercalcemia) y/o hipercalciuria.
- Insuficiencia renal grave.
- Anomalías del esófago que retrasan el vaciado esofágico, como estenosis o acalasia duodenitis, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico y hernia hiatal.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Incapacidad para pararse o sentarse erguido durante al menos 60 minutos.

### Precauciones y Advertencias

Puede ocurrir irritación severa de la mucosa gastrointestinal superior. Por lo anterior se deben seguir estrictamente las instrucciones de dosificación y tener precaución en pacientes con enfermedad activa del tracto gastrointestinal superior. Se debe suspender el tratamiento si aparecen nuevos síntomas o hay empeoramiento de los existentes. La hipocalcemia puede empeorar y debe ser corregida antes del su uso de VITADRONIC®. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Raramente se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula. Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más). No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma. El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma. Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva. Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis). Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más. Debe tomarse solo con agua (6-8 oz) por lo menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día. Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma del VITADRONIC®. No tomar la tableta recubierta a la hora de acostarse o antes de levantarse.

### Advertencias y precauciones especiales de uso Relacionadas con el ácido ibandronico

#### Hipocalcemia

La hipocalcemia existente debe corregirse antes del inicio de la terapia con VITADRONIC®. Cualquier otro trastorno del metabolismo óseo o mineral (por ejemplo, deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo) también debe tratarse eficazmente. La VITADRONIC® no es adecuada para corregir la deficiencia de vitamina D.

#### Irritación gastrointestinal

Los bifosfonatos orales pueden causar irritación local de la mucosa gastrointestinal alta. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar VITADRONIC® a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (por ejemplo, esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

Se han notificado reacciones adversas en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos orales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, en algunos casos graves y que requieren hospitalización, rara vez sangrado o seguido de estiramiento o perforación esofágica. El riesgo de experiencias adversas esofágicas graves parece ser mayor en pacientes que no siguen las instrucciones de dosificación y/o que continúan tomando bifosfonatos orales después de desarrollar síntomas sugestivos de irritación



**esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención y poder seguir las instrucciones de dosificación**

**Los médicos deben estar alertas a cualquier signo o síntoma indicativo de una posible reacción esofágica, y los pacientes deben recibir instrucciones de suspender VITADRONIC® y buscar ayuda médica si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o la aparición o empeoramiento de la acidez estomacal.**

**Aunque no se ha observado un aumento del riesgo en los ensayos clínicos controlados, se han observado notificaciones posteriores a la comercialización de úlceras gástricas y duodenales con el uso de bifosfonatos orales, algunos graves y con complicaciones.**

**Se debe tener precaución durante la administración concomitante de VITADRONIC® con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que tanto los bifosfonatos como los AINE están asociados con irritación gastrointestinal.**

#### **Osteonecrosis de la mandíbula**

**La osteonecrosis de mandíbula (ONM) se ha notificado muy raramente en la fase posterior a la comercialización en pacientes tratados con ácido ibandrónico para la osteoporosis.**

**El inicio del tratamiento o un nuevo curso de tratamiento debe posponerse en pacientes con lesiones abiertas de tejidos blandos no curadas en la boca.**

**Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una evaluación individual beneficio-riesgo antes del tratamiento con ácido ibandrónico en pacientes con factores de riesgo concomitantes.**

**Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo de que un paciente desarrolle ONM:**

**Potencia del fármaco que inhibe la reabsorción ósea (mayor riesgo de compuestos altamente potentes), la vía de administración (mayor riesgo en administración parenteral) y la dosis acumulativa de terapia de reabsorción ósea – Cáncer, comorbilidades (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo – Terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en la cabeza y el cuello.**

**Mala higiene bucal, enfermedad periodontal, dentaduras postizas mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, por ejemplo, extracciones dentales.**

**Se debe alentar a los pacientes a mantener buen higiene oral, someterse a exámenes dentales de rutina e informar inmediatamente cualquier síntoma oral como movilidad dental, dolor o hinchazón, o no curación de supuración durante el tratamiento con ácido ibandrónico. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos deben realizarse solo después de una cuidadosa consideración y evitarse si están muy cerca de la administración de ácido ibandrónico.**

El plan de seguimiento para los pacientes que desarrollan ONM debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico prescriptor y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM.

Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido ibandronico hasta que se resuelva la situación y se minimicen los factores de riesgo cuando sea posible.

#### **Fracturas atípicas del fémur**

Se han notificado fracturas femorales subtruncantéricas y diáfisis atípicas con el tratamiento con bifosfonatos, especialmente en pacientes que reciben tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas cortas transversales u oblicuas pueden ocurrir en cualquier período local a lo largo del fémur, desde inmediatamente debajo del trocánter pequeño hasta inmediatamente por encima de la zona supracóndiliana. Estas fracturas ocurren después de un traumatismo leve, o sin trauma, y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o la ingle, muchos de ellos asociados con las características de imagen de las fracturas por estrés, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral debe observarse en pacientes tratados con bifosfonatos que han sufrido una fractura del eje femoral. También se ha reportado una mala curación de estas fracturas. Se debe considerar la femoral. También se ha reportado una mala curación de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con sospecha de fractura de fémur atípica en la ecuación de evaluación del paciente, sobre la base de una evaluación individual de riesgo/beneficio. Durante el tratamiento con bifosfonatos, se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle y cualquier paciente que tenga estos síntomas de ser evaluado para una fractura de fémur incompleta.

#### **Osteonecrosis del conducto auditivo externo**

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con el tratamiento a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y / o factores de riesgo locales como infección o trauma. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas del oído, incluidas infecciones crónicas del oído.

#### **Relacionado con Colecalciferol**

##### **Hipercalcemia**

**VITADRONIC® no debe administrarse a pacientes con hipercalcemia.**

La vitamina D3 puede aumentar la hipercalcemia y/o la hipercalciuria cuando se administra a pacientes con una patología asociada con una producción de calcitriol exagerada y desregulada (por ejemplo, leucemia, linfoma). En estos pacientes, se deben controlar los niveles de calcio en la orina y el calcio sérico.

#### **Pacientes con sarcoidosis**

**Se requiere precaución en pacientes que han sido diagnosticados con sarcoidosis debido al aumento de la metabolización de la vitamina D en su metabolito activo. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar niveles de calcio en suero y urinario.**

#### **Pacientes con compromiso con la función cardiovascular**

**Se requiere precaución en pacientes que reciben enfermedad cardiovascular (por ejemplo, digitálicos).**

#### **Suplementos de vitamina D y calcio**

**Se debe considerar la toma simultánea de otros suplementos de vitamina D.**

**La necesidad de suplementos de calcio adicionales debe considerarse para pacientes específicos. Los suplementos de calcio deben administrarse bajo estricta supervisión médica.**

**Se requiere supervisión médica durante el tratamiento para la prevención de la hipercalcemia.**

**Se recomienda controlar a intervalos regulares las concentraciones plasmáticas de calcio de los pacientes que reciben dosis farmacológicas de vitamina D, en particular al comienzo del tratamiento o si los síntomas sugieren toxicidad.**

#### **Tratamiento a largo plazo**

**Durante el tratamiento a largo plazo, los niveles séricos de calcio y la función renal deben controlarse regularmente, en particular en pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con glucósidos cardíacos o diuréticos y en pacientes con una alta propensión a formar cálculos. En caso de hipercalcemia o signos de insuficiencia renal, la dosis debe reducirse o interrumpirse el tratamiento.**

#### **Síndromas de malabsorción**

**Los pacientes con malabsorción pueden no absorber la vitamina D3 adecuadamente.**

#### **Relacionado con Ácido Ibandrónico + Colecalciferol**

#### **Población pediátrica**

**Este medicamento no debe administrarse a niños.**

#### **Insuficiencia renal**

**Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (o cálculos renales) y el efecto sobre los niveles de calcio y fosfato debe controlarse regularmente.**

**No se debe administrar VITADRONIC® en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min).**

#### **Intolerancia a la galactosa**

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

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido recubierto con película, es decir, es prácticamente «libre de sodio»

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas que predicen el número de componentes individuales (ácido ibandronico o colecalciferol) pueden ser posibles efectos indeseables con VITADRONIC®. No se identificaron reacciones adversas adicionales para la combinación de ácido ibandronico y colecalciferol.

## Efectos indeseables asociados con el ácido ibandronico

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más gravemente son reacción anafiláctica/shock anafiláctico, fracturas atípicas del fémur, osteonecrosis de la mandíbula, irritación gastrointestinal, inflamación ocular.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son artralgia y síntomas similares a los de la gripe. Estos síntomas suelen asociarse con la primera dosis, suelen ser de corta duración, leves o moderados en intensidad, y suelen desaparecer con la continuación del tratamiento, sin necesidad de medidas correctivas.

### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra la lista completa de reacciones adversas conocidas. La seguridad del tratamiento con ácido ibandronico oral 2,5 mg diarios se evaluó en 125 pacientes tratados en 4 estudios clínicos controlados con placebo, con la gran mayoría de los pacientes procedentes del estudio principal de fractura de 3 años. (MF4411).

En un estudio de dos años realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de ácido ibandronico 150 mg una vez al mes y ácido ibandronico 2,5 mg una vez al día fue similar. La proporción total de los pacientes que tuvieron una reacción adversa fue del 22,7 % y del 25,0 % para el ácido ibandronico 150 mg una vez al mes después de un año y dos años, Respectivamente. En la mayoría de los casos, estas reacciones no condujeron a la interrupción de la terapia.

Las reacciones adversas se enumeran por clases de sistemas de órganos según MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen 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 ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas están en orden descendente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron en mujeres posmenopáusicas tratadas con ácido ibandronico 150 mg una vez al mes o con ácido ibandronico 2,5 mg diarios, en estudios de fase III BM16549 y MF4411 y en experiencia post-comercialización.

Clases de Sistemas de órganos	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunitario		Exacerbación del asma	Reacción de hipersensibilidad	Reacción anafiláctica/shock anafiláctico*†
Enfermedades de la sistema nervioso	Jaqueca	Mareos		
Afecciones oculares			Inflamación ocular*†	

Clases de Sistemas de órganos	Frecuente	Raro	Raro	Muy raro
Trastornos del oído y del laberinto				Osteonecrosis del conducto auditivo externo (clase de reacción adversa a bifosfonatos)
Enfermedades gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Trastorno por reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o agarres esofágicos y disfagia, vómitos, Flatulencia	Duodenita	
Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido		Angioedema, Edema facial Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatitis Genética dolorosa†
Infecciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, calambres musculares, Rigidez musculoesquelética	Dorsalgia	Fracturas femorales subtrocantéricas y diáfisis atípicas†	Osteonecrosis de la mandíbula*†
Perturbaciones generales y cambios en el administración	Estado gripal*	Fatiga		

\*Ver información adicional a continuación

†Identificado en la experiencia post-marketing. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### **Reacciones adversas gastrointestinales**

En el estudio de tratamiento mensual, se incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, incluidos pacientes con úlcera gástrica sin episodios de sangrado u hospitalización, y pacientes con dispepsia o reflujo controlado. con medicación. Para estos pacientes, no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos en el tracto gastrointestinal superior entre el régimen de tratamiento de 150 mg una vez al mes y el tratamiento con 2,5 mg diarios.

### **Estado gripal**

El estado de la gripe incluye eventos reportados como reacción de fase aguda o síntomas que incluyen mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito o dolor óseo.

### **Osteonecrosis de la mandíbula**

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que ayudan a la resorción ósea, como el ácido ibandrónico. Se han notificado casos de ONM después de la comercialización de ácido ibandrónico.

### **Inflamación ocular**

Con el ácido ibandrónico, se han reportado eventos con inflamación ocular como uveítis, episclerita y esclerita. En algunos casos, estos eventos no desaparecieron hasta la interrupción del ácido ibandrónico.

### **Reacción anafiláctica/shock anafiláctico**

Se han notificado casos de reacción anafiláctica/shock anafiláctico, incluidos eventos mortales, en pacientes tratados con ácido ibandrónico intravenoso. Efectos indeseables asociados con colecalciferol

### **Resumen del perfil de seguridad**

El colecalciferol es bien tolerado por adultos con función renal normal, y la frecuencia de efectos indeseables es poco común o rara. La hipercalcemia y la hipercalciuria son efectos indeseables poco frecuentes. En casos raros, se puede encontrar picazón, erupción cutánea o urticaria.

### **Tabla de reacciones adversas**

La Tabla 2 muestra una lista completa de reacciones adversas conocidas.

Las reacciones adversas se enumeran por clases de sistemas de órganos según MedDRA y por frecuencia categoría. Las categorías de frecuencia se definen 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 ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

### **Tabla 2: Reacciones adversas conocidas a medicamentos para la recolección de ciferol**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clases de sistemas Órganos	Raro	Raro
Enfermedades del metabolismo y Nutrición	Hipercalcemia e hipercalcúria	
Infecciones tisulares cutáneo y subcutáneo		Picazón , erupción cutánea y urticaria

### Tratamiento a largo plazo

En caso de hipercalcemia o signos de alteración de la función renal, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa directamente por el sistema establecido.

### Interacciones

#### Relacionadas con el ácido ibandronico

#### Interacción fármaco-alimento

En general, la biodisponibilidad oral del ácido ibandronico disminuye en presencia de alimentos. En particular, los productos que contienen calcio, incluida la leche, y otros cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro), pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®, lo que es consistente con los resultados obtenidos en estudios con animales. Por lo tanto, los pacientes deben ayunar por la noche (al menos 6 horas) antes de tomar VITADRONIC® y deben continuar durante otra hora después de la ingestión.

#### Interacción con otros medicamentos

Las interacciones metabólicas no se consideran probables, ya que el ácido ibandronico no inhibe las principales isoenzimas P450 hepáticas humanas y se ha demostrado que no induce el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. El ácido ibandronico se elimina únicamente por excreción renal, sin someterse a ningún proceso de biotransformación.

Suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes polivalentes.

Los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes multipropósito (como aluminio, magnesio o hierro) pueden interferir con la absorción de VITADRONIC®. Por lo tanto, los pacientes no deben tomar ningún otro medicamento por vía oral, al menos dentro de las 6 horas anteriores a la toma de VITADRONIC® y hasta 1 hora después de tomarlo.

### **Ácido acetilsalicílico y AINES**

Al igual que el ácido acetilsalicílico, los AINE y los bifosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, por lo que se debe tener precaución durante la administración concomitante.

### **Bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones**

De los más de 1500 pacientes que participaron en el estudio BM 16549, comparando la administración mensual con la administración diaria de ácido ibandróico, el 14% y el 18% utilizaron bloqueadores de histamina (H2) o inhibidores de la bomba de protones después de un año y dos años respectivamente. Entre estos pacientes, la incidencia de eventos del tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con ácido ibandróico 150 mg una vez al mes fue similar a la observada entre los pacientes tratados con ácido ibandróico 2,5 mg diarios.

En voluntarios varones sanos y mujeres posmenopáusicas, la administración intravenosa de ranitidina causó un aumento en la biodisponibilidad del ácido ibandróico en aproximadamente un 20%, probablemente como resultado de la disminución de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento está dentro de la variabilidad normal la biodisponibilidad del ácido ibandróico, el ajuste de la dosis no se considera necesario cuando VITADRONIC® se administra con antagonistas H2 u otros fármacos que aumentan el pH gástrico.

### **Relacionado con Colecalciferol Vitamina A**

La vitamina A puede antagonizar las acciones de la vitamina D. Magnesio

El aumento de magnesio plasmático aumenta la secreción de paratormona (PTH), lo que estimula la síntesis de 1.25(OH)2D (calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D - forma activa). Por otro lado, la deficiencia de magnesio puede resultar en una secreción deficiente de PTH seguida de hipocalcemia y reducción de la concentración sérica de 1.25 (OH) 2D.

### **Fármacos antiepilépticos**

La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona pueden aumentar la necesidad de vitamina D al aumentar la metabolización de la vitamina D y reducir la absorción de calcio.

### **Rifampicina e isoniazida**

Estos medicamentos pueden aumentar el metabolismo de la vitamina D y reducir su eficacia.

### **Glucósidos cardíacos (digitálicos)**

La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardíacos durante el tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes deben ser monitoreados con una evaluación regular del electrocardiograma (ECG) y los niveles séricos de calcio.

### **Corticosteroides sistémicos**

Estos medicamentos pueden antagonizar el efecto de la vitamina D y, por lo tanto, inducir la absorción de calcio. El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.

### **Agentes citotóxicos (actinomicina) y antifúngicos (benzimidazóis)**

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estos agentes interfieren con la actividad de la vitamina D al inhibir la conversión de 25-hidroxivitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) en 1,25-dihidroxivitamina D por la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa.

#### **Diuréticos tiazídicos**

Estos medicamentos aumentan la reabsorción tubular de calcio y pueden aumentar el efecto hipercalcémico de altas dosis de vitamina D.

#### **Resinas de permuta iónica**

El tratamiento con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes (por ejemplo, aceite de parafina) puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como el orlistat, indicado en el tratamiento de la obesidad, y la colestiramina, indicados para bajar los niveles de colesterol, pueden reducir la absorción de vitamina D

#### **Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en los que la tasa de filtración glomerular es de 30 ml/min o más y debe administrarse con cuidado.**

**No se debe administrar VITADRONIC® en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min).**

**Pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis.**

**Población anciana (> 65 años).**

**No es necesario ajustar la dosis.**

**Población pediátrica. VITADRONIC® no está diseñado para su uso en pacientes menores de 18 años y no se ha estudiado en la población pediátrica.**

**Vía de administración: oral**

**Dosificación y grupo etario**

**Dosis y modo de administración**

#### **Dosis:**

**La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película una vez al mes. El comprimido debe tomarse preferiblemente siempre el mismo día que cada mes.**

**VITADRONIC® debe tomarse después del ayuno nocturno (al menos 6 horas) y 1 hora antes de la primera comida o bebida (si no es agua) del día o de cualquier otro medicamento o suplemento (incluido el calcio), administrado por vía oral.**

**En caso de omisión de una dosis, se debe indicar a los pacientes que tomen un comprimido de VITADRONIC® a la mañana siguiente del día que recuerden, a menos que la siguiente dosis esté programada para menos de 7 días. Posteriormente, los pacientes**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deben volver a tomar el comprimido una vez al mes, en la fecha establecida originalmente para la administración.

Si la siguiente dosis está programada para uno de los próximos 7 días, los pacientes deben esperar hasta el día establecido originalmente para la administración de la dosis y luego continuar tomando el comprimido una vez al mes, como antes.

Los pacientes no deben tomar dos comprimidos en la misma semana.

Si la ingesta diaria de calcio es inadecuada, los pacientes deben tomar un suplemento.

La necesidad de suplementos de calcio adicionales debe considerarse para pacientes específicos. Los suplementos de calcio deben administrarse bajo estricta supervisión médica. Se debe considerar la toma simultánea de otros suplementos de vitamina D.

En la osteoporosis, debido a la naturaleza de la enfermedad, VITADRONIC® está indicado para un tratamiento prolongado. No se ha establecido la duración adecuada para el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente de acuerdo con los beneficios y riesgos potenciales de VITADRONIC® en cada paciente individualmente, particularmente después de 5 o más años de uso.

**Modo de administración:**

Para uso oral.

- Los comprimidos deben tragarse enteros con la ayuda de un vaso de agua (180 a 240 ml) y el paciente sentado o de pie.

No se deben utilizar aguas con una alta concentración de calcio. Si existe preocupación por la existencia de niveles potencialmente altos de calcio en el agua del grifo (agua dura), se recomienda que use agua embotellada con un bajo contenido de minerales.

- Los pacientes no deben acostarse durante una hora después de tomar VITADRONIC®.

- El agua es la única bebida que se debe tomar con VITADRONIC®.

- Los pacientes no deben masticar o chupar la tableta debido a la posibilidad de ulceración orogéptica.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 8.2.6.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
M05BB09	IBANDRONATO DE SODIO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A IBANDRÓNICO ÁCIDO+ COLECALCIFEROL O VITAMINA D3.	TABLETA RECUBIERTA	150 mg + 22.400 UI

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

### 3.1.6.2 INVEGA HAFYERA® SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Expediente : 20219445  
Radicado : 20211293407 / 20231188312  
Fecha : 17/07/2023  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

#### Composición:

- Cada mL de Suspensión inyectable de liberación extendida contiene 312 mg palmitato de paliperidona equivalente a 200 mg de paliperidona

#### En las siguientes presentaciones:

- Cada jeringa prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 3,5 ml contiene 1092 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 700 mg de paliperidona.
- Cada jeringa prellenada prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 5,0 ml con 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 1000 mg de paliperidona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación extendida

#### Indicaciones

INVEGA HAFYERA®, una inyección con duración de 6 meses está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que han sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses o con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses durante al menos un ciclo de 3 meses.

#### Contraindicaciones

INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona.

#### Precauciones y Advertencias

##### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado que el síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatinfosfoquinasa sérica, ocurre con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos de SNM, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

##### Discinesia tardía / síntomas extrapiramidales

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina se han relacionado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/ o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la suspensión de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

#### Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la suspensión gradual de uno o ambos tratamientos.

#### Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba INVEGA HAFYERA® en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en el uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto sobre el intervalo QT/ Intervalo QTc y electrofisiología cardíaca).

#### Reacciones de hipersensibilidad

En muy raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes (ver sección Dosificación y forma de administración y Reacciones adversas).

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, suspenda el uso de INVEGA HAFYERA®; iniciar las medidas de apoyo generales según sea clínicamente apropiado y vigilar al paciente hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con hiperglucemia no se entiende completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA HAFYERA®, debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus.

#### Cambios en el peso corporal

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se ha informado un cambio de peso significativo con INVEGA HAFYERA®. Se recomienda la vigilancia clínica del peso.

### Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

### Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA HAFYERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones.

### Pacientes de edad avanzada con demencia

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia.

### Mortalidad global

En un metaanálisis de 17 estudios clínicos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, se observó un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue de un 4% en comparación con un 3.1% en los tratados con placebo.

### Eventos adversos cerebrovasculares

En pruebas controladas con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidas muertes, en comparación con el placebo.

### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Muy raramente se ha informado agranulocitosis (<1/10000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Los pacientes con antecedentes clínicos de bajo recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) o una leucopenia / neutropenia inducida por fármacos deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y la interrupción de INVEGA HAFYERA® debe considerarse al primer signo de un descenso clínicamente significativo en WBC en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben recibir monitoreo de manera cuidadosa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados con prontitud si ocurren tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de

neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$ ) deben suspender INVEGA HAFYERA® y hacer un seguimiento de su WBC hasta la recuperación.

Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de VTE adquiridos, todos los posibles factores de riesgo de VTE deben identificarse antes y durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA® y llevar a cabo medidas preventivas.

#### Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los médicos deben sopesar los riesgos versus los beneficios al prescribir fármacos antipsicóticos, incluyendo INVEGA HAFYERA®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DLB, por sus siglas en inglés), ya que ambos grupos pueden estar en mayor riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como tener un aumento de la sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

#### Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo. Se ha informado priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización.

#### Regulación de la temperatura corporal

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a agentes antipsicóticos. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba INVEGA HAFYERA® a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

#### Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó que tiene un efecto antiemético. Este efecto, si ocurre en seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

#### Administración

Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de INVEGA HAFYERA® en un vaso sanguíneo.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Síndrome del iris flácido intraoperatorio

Durante la cirugía de cataratas se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-adrenérgico, como INVEGA HAFYERA®.

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. Se debe informar al cirujano oftálmico del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista adrenérgico alfa1a antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

## Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de palmitato de paliperidona según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

## Datos de estudios clínicos

Los datos presentados en la Tabla 8 se derivan del estudio clínico de INVEGA HAFYERA®, en el que 702 pacientes estabilizados con palmitato de paliperidona de 1 mes o 3 meses fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA® (478 pacientes) o 3 meses palmitato de paliperidona (224 pacientes) durante un período de 12 meses.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada.

Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia



	Estudio abierto		Doble ciego
	PP1M/PP3Ma	PP3Ma	INVEGA HAFYERA®
	(N = 838)	(N=224)	(N=478)
Clasificación por órganos y sistemas	n(%)	n(%)	n(%)
Reacción adversa <sup>b</sup>			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	0	2 (0.9)	5 (1.0)
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia	0	2 (0.9)	1 (0.2)
Taquicardia	3 (0.4)	1 (0.4)	7 (1.5)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Vértigo	1 (0.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	2 (0.2)	0	5 (1.0)
Diarrea	6 (0.7)	2 (0.9)	11 (2.3)
Náusea	5 (0.6)	2 (0.9)	5 (1.0)
Vómitos	4 (0.5)	0	5 (1.0)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Fatiga	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (1.9)
Reacción en el sitio de la inyección	82 (9.8)	10 (4.5)	51 (10.7)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Elevación de transaminasas	1 (0.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Cistitis	1 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
Infección del tracto respiratorio	0	0	3 (0.6)
Amigdalitis	1 (0.1)	0	4 (0.8)
Infección del tracto respiratorio superior	47 (5.6)	28 (12.5)	55 (11.5)
Infección del tracto urinario	4 (0.5)	2 (0.9)	13 (2.7)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Aumento de los triglicéridos en	0	2 (0.9)	6 (1.3)

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sangre			
Disminución del apetito	3 (0.4)	0	2 (0.4)
Diabetes mellitus	1 (0.1)	2 (0.9)	9 (1.9)
Hiperglucemia	0	3 (1.3)	4 (0.8)
Aumento del apetito	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)
Disminución del peso	4 (0.5)	7 (3.1)	8 (1.7)
Aumento de peso	8 (1.0)	18 (8.0)	43 (9.0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor de espalda	5 (0.6)	2 (0.9)	12 (2.5)
Dolor musculoesquelético	13 (1.6)	3 (1.3)	13 (2.7)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Acatisia	25 (3.0)	8 (3.6)	17 (3.6)
Discinesia	11 (1.3)	2 (0.9)	7 (1.5)
Distonía	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Dolor de cabeza	16 (1.9)	12 (5.4)	32 (6.7)
Parkinsonismo	28 (3.3)	8 (3.6)	24 (5.0)
Sedación / somnolencia	14 (1.7)	3 (1.3)	8 (1.7)
Discinesia tardía	0	0	1 (0.2)
Temblores	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Ansiedad	25 (3.0)	1 (0.4)	15 (3.1)
Depresión	5 (0.6)	4 (1.8)	4 (0.8)
Insomnio	30 (3.6)	5 (2.2)	15 (3.1)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Amenorrea	6 (0.7)	3 (1.3)	5 (1.0)
Dolor de mama	0	0	1 (0.2)
Galactorrea	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastorno menstrual	9 (1.1)	5 (2.2)	9 (1.9)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.4)
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	1 (0.1)	4 (1.8)	5 (1.0)

a. PP1M/ PP3M: suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes / suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses

b. Se combinaron los siguientes términos:

La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia microcítica, anemia normocítica normocrómica, disminución del conteo de glóbulos rojos

La bradicardia incluye bradicardia, bradicardia sinusal

La taquicardia incluye aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia

La diarrea incluye diarrea, diarrea infecciosa

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La fatiga incluye fatiga, letargo, apatía, pereza

La reacción en el lugar de la inyección incluye dolor en el lugar de la administración, reacción en el lugar de la administración, dolor de glúteos, malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, extravasación del lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, Edema en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección, Prurito en el lugar de la inyección, Erupción en el lugar de la inyección

Elevación de transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas

La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio

La amigdalitis incluye faringoamigdalitis, amigdalitis

La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior

Aumento de triglicéridos en sangre incluye aumento de triglicéridos en sangre, hipertrigliceridemia

La diabetes mellitus incluye diabetes mellitus, control inadecuado de la diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2

La hiperglucemia incluye aumento de glucosa en sangre, hiperglucemia

El aumento de peso incluye aumento de peso anormal, aumento del índice de masa corporal, obesidad, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso

El dolor de espalda incluye dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de columna

El dolor musculoesquelético incluye dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

La acatisia incluye acatisia, hipercinesia, síndrome de piernas inquietas, inquietud

La distonía incluye blefaroespasmo, espasmo cervical, distonía, emprostotonos, espasmo facial, hipertonía, laringoespasmo, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, miotonía, oculogiración, crisis oculógira, opistótonos, distonía oromandibular, espasmo orofaríngeo, espasmo tetónico laríngeo, Espasmo de lengua, tortícolis, trismo

El parkinsonismo incluye acinesia, bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, facies enmascarada, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez nugal, fenómeno de encendido y apagado, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana marcha, temblor parkinsoniano en reposo, parkinsonismo, hipersecreción salival

La sedación / somnolencia incluye hipersomnolia, sedación, somnolencia Temblor incluye Temblor de acción, Temblor

La depresión incluye estado de ánimo deprimido, depresión, síntoma depresivo Galactorrea incluye secreción mamaria, galactorrea

El trastorno menstrual incluye hipomenorrea, trastorno menstrual, retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea

El exantema incluye exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema maculopapular, exantema papular, exantema vesicular

La hipertensión incluye aumento de la presión arterial, hipertensión esencial, hipertensión

Otros datos de estudios clínicos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales notificadas con paliperidona y / o risperidona en pruebas clínicas.

Las reacciones adversas adicionales notificadas en la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, no incluidas en la Tabla 8, se muestran en la Tabla 9a.

Tabla 9a: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que se notificaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada de doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas  
Reacción adversa<sup>b</sup>

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, trastorno de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto

Dolor de oído

Trastornos endocrinos

Hiperprolactinemia

Trastornos oculares

Conjuntivitis, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, dispepsia, disfagia, gastroenteritis, obstrucción intestinal, dolor de muelas<sup>a</sup>

Infecciones e infestaciones

Bronquitis, infección del oído, influenza, onicomicosis, neumonía, sinusitis

Lesión, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento

Caídas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, mareo postural, titubeo de la cabeza

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos psiquiátricos  
Agitación

Trastornos renales y urinarios  
Polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama  
Agrandamiento de los senos, disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración  
Astenia, aumento de la temperatura corporal, dolor de pecho, malestar, edema, pirexia

Trastornos hepatobiliares  
Aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de enzimas hepáticas

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo  
Eritema, prurito, dermatitis seborreica, urticaria

a Reportado por  $\geq 2\%$  de los sujetos tratados con productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses.

b Se combinaron los siguientes términos:

El bloqueo auriculoventricular incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado.

El trastorno de la conducción incluye bloqueo de la rama del haz, bloqueo de la rama del haz a la izquierda, bloqueo de la rama del haz a la derecha, trastorno de la conducción.

El intervalo QT del electrocardiograma prolongado incluye la prolongación del intervalo del QT corregido del electrocardiograma, el intervalo QT corregido del electrocardiograma anormal, el intervalo QT del electrocardiograma prolongado, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT largo congénito.

La hiperprolactinemia incluye, aumento de la prolactina en sangre, hiperprolactinemia

La conjuntivitis incluye conjuntivitis, secreción ocular

Visión borrosa incluye Visión borrosa, agudeza visual reducida

El malestar abdominal incluye malestar abdominal, malestar estomacal El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

La sequedad de boca incluye apatamiento, sequedad de boca La gastroenteritis incluye gastritis, gastroenteritis

La obstrucción intestinal incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino delgado La bronquitis incluye bronquitis, traqueobronquitis

La infección de oído incluye infección de oído, otitis media, otitis media crónica

La influenza incluye influenza, enfermedad similar a la influenza

Las reacciones adversas adicionales notificadas en otras pruebas clínicas de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 9b.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Tabla 9b: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que no se informaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas  
Reacción adversa<sup>b</sup>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático  
Aumento del recuento de eosinófilos, neutropenia, disminución del conteo de glóbulos blancos

Trastornos cardíacos  
Electrocardiograma anormal, síndrome de taquicardia ortostática postural, arritmia sinusal

Trastornos del oído y del laberinto  
Tinnitus

Trastornos endocrinos  
Glucosa presente en la orina

Trastornos oculares  
Ojo seco, trastorno del movimiento ocular, giro de los ojos, glaucoma, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia

Trastornos gastrointestinales  
Queilitis, incontinencia fecal, fecaloma, flatulencia, lengua hinchada

Trastornos del metabolismo y de la nutrición  
Anorexia, hiperinsulinemia, polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo  
Postura anormal, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso  
Trastorno del equilibrio, isquemia cerebral, convulsiones. Coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, alteración de la atención, disartria, hipoestesia, pérdida del conocimiento, síndrome neuroléptico maligno, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, no responde a los estímulos

Trastornos psiquiátricos  
Anorgasmia, afecto embotado, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadilla, trastorno del sueño

Trastornos renales y urinarios  
Disuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama  
Molestia en las mamas, congestión mamaria, trastorno de la eyaculación, ginecomastia, disfunción sexual, secreción vaginal

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, congestión del tracto respiratorio, sibilancias

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acné, caspa, erupción farmacológica, piel seca, eccema, hiperqueratosis, decoloración de la piel

Trastornos vasculares

Enrojecimiento, hipotensión, isquemia, hipotensión ortostática

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Disminución de la temperatura corporal, malestar en el pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, marcha anormal, induración, sed

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones

Acarodermatitis, celulitis, infección ocular, absceso subcutáneo

b Se combinaron los siguientes términos:

La neutropenia incluye: granulocitopenia, neutropenia

El síndrome de taquicardia ortostática postural incluye: aumento de la respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural

La hiperinsulinemia incluye: aumento de la insulina en sangre, hiperinsulinemia

La isquemia cerebral incluye: isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ataque isquémico transitorio

La convulsión incluye: convulsión, convulsión de gran mal La disartria incluye: disartria, trastorno del habla

Las molestias en las mamas incluyen: molestias en las mamas, hinchazón de las mamas, sensibilidad en las mamas

El trastorno de la eyaculación incluye: Eyaculación retrasada, trastorno de la eyaculación, fallo de la eyaculación, eyaculación retrógrada.

eyaculación retrógrada.

El eccema incluye: eccema dishidrótico, eccema, eccema asteatótico

La hipotensión incluye: disminución de la presión arterial, hipotensión

El edema facial incluye: edema circumoral, hinchazón ocular, edema palpebral, edema facial, hinchazón labial, edema bucal, edema periorbitario

La marcha anormal incluye: marcha anormal, alteración de la marcha

La hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad

Casos de interés especial para la clase

Síntomas extrapiramidales (EPS)

En la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, se notificaron acatisia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor en el 3.6%, el 1.5%, el 0.6%, el 5.0% y el 0.2% de los sujetos, respectivamente.

La evaluación de los síntomas extrapiramidales (EPS) incluyó un análisis combinado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno de activación y desactivación, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez de la rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies enmascarada, tensión muscular, acinesia, rigidez de nuca, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar anormal y temblor de reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), discinesia (discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonías), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprostotonos, crisis oculogírica, distonía oromandibular, risa sardónica, tetania, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo lingual y trismo) y temblor (temblor, acción, temblor).

### Cambios en el peso corporal

En la prueba clínica controlada, aleatorizada, doble ciego, activo de INVEGA HAFYERA®, el número de sujetos con cambio porcentual de peso anormal desde el valor inicial doble ciego hasta el punto final doble ciego se presenta en la siguiente tabla. El cambio de peso medio general desde el valor inicial doble ciego hasta el punto final doble ciego fue de 0.10 kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y 0.96 kg para el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses. En los sujetos del grupo de 18-25 años se observó un cambio de peso medio de -0,65 (4.955) kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y 4.33 (7.112) kg en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses. Para los sujetos con sobrepeso (IMC 25 a <30), el cambio de peso medio fue de -0.53 kg en el grupo de INVEGA HAFYERA® y 1.15 kg en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses.

Tabla 10: Número de pacientes con cambio porcentual de peso anormal desde el inicio (doble ciego) en el punto final

	PP3M <sup>1</sup> (N=219)	INVEGA HAFYERA® (N = 473)
Cambio porcentual de peso		
Disminuir ≥ 7%	15 (6.8%)	43 (9.1%)
Incrementar ≥ 7%	29 (13.2%)	50 (10.6%)

<sup>1</sup>PP3M: Inyección de palmitato de paliperidona de 3 meses

### Hiperprolactinemia

En el estudio clínico en la fase doble ciego en el grupo de INVEGA HAFYERA®, el cambio medio (DE) desde el valor inicial (DB) a lo largo del tiempo durante la fase doble ciego fue -2.19 (13.61) µg / L para los hombres y -4.83 (34.39) µg / L para mujeres. En el grupo de palmitato de paliperidona trimestral, el cambio medio (DE) desde el valor inicial (DB) a lo largo del tiempo durante la fase doble ciego fue de 1.56 (19.08) µg / L para los hombres y 9.03 (40.94) µg / L para las mujeres. En la fase doble ciego, 3 mujeres (4.3%) en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses y 5 mujeres (3.3%) en el grupo de palmitato de paliperidona cada 6 meses experimentaron amenorrea.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han informado durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y/o risperidona (Tabla 11). En cada tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ y $<1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1000$ y $<1/100$
Raras	$\geq 1/10000$ y $<1/1000$
Muy raras	$<1/10000$ , incluidos reportes aislados.
Desconocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 11, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia según las tasas de notificación espontánea.

Tabla 11: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y / o risperidona por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de notificación espontánea con paliperidona

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros Agranulocitosis, trombocitopenia

### Trastornos endocrinos

Desconocidos Secreción inadecuada de hormona antidiurética

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros Cetoacidosis diabética, hipoglucemia

Desconocidos Hiperhidratación

### Trastornos psiquiátricos

Muy raros Catatonia, manía, sonambulismo

Desconocidos Trastorno de la alimentación relacionada con el sueño

### Trastornos del sistema nervioso

Muy raros Disgeusia

### Trastornos oculares

Desconocidos Síndrome del iris flojo (intraoperatorio)

### Trastornos cardíacos

Muy raros Fibrilación auricular

### Trastornos vasculares

Muy raros Trombosis venosa, embolia pulmonar

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros Síndrome de apnea del sueño

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales  
Muy raros Pancreatitis  
Muy raros Íleo

Trastornos hepatobiliares  
Desconocidos Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Raros Angioedema  
Muy raros Alopecia  
Desconocidos Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos renales y urinarios  
Muy raros Retención urinaria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales  
Muy raros Síndrome neonatal de abstinencia de fármacos

Trastornos del aparato reproductor y de la mama  
Muy raros Priapismo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración  
Muy raros Hipotermia, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección  
Desconocidos Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de reacción anafiláctica después de la administración del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral.

Sobredosis

Dado que INVEGA HAFYERA® debe ser administrado por profesionales de la salud, la posibilidad de sobredosis por parte de los pacientes es baja.

Signos y síntomas

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado casos de torsade de pointes y fibrilación ventricular en el contexto de una sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se tendrá en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos.

Tratamiento

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Se debe tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada de INVEGA HAFYERA® y la larga vida media aparente de la paliperidona al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el colapso circulatorio deben recibir las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

### Interacciones

Se recomienda precaución cuando se prescribe INVEGA HAFYERA® con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.

Dado que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar el potencial de interacción farmacológica.

### Posibilidad de que INVEGA HAFYERA® afecte a otros fármacos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que paliperidona inhiba la eliminación de fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) a altas concentraciones. No existen datos de estudios in vivo y se desconoce la importancia clínica.

Dados los efectos primarios de la paliperidona sobre el CNS (ver sección Reacciones adversas), INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo cuando INVEGA HAFYERA® se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial.

La administración concomitante de tabletas orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con tabletas de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

La interacción farmacocinética entre INVEGA HAFYERA® y litio es poco probable.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posibilidad de que otros fármacos afecten a INVEGA HAFYERA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Si bien los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicios *in vitro* ni *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La paliperidona se metaboliza de forma limitada por el CYP2D6 (ver sección Propiedades farmacocinéticas: Metabolismo y Excreción). En un estudio de interacción en sujetos sanos en el que se administró paliperidona oral concomitantemente con paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día provocó una disminución de aproximadamente un 37% en la C<sub>max</sub> media y el AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% de la eliminación renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

La paliperidona, un catión bajo pH fisiológico, se excreta principalmente sin cambios por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco conocido por inhibir el transporte activo del fármaco catiónico renal no influyó en la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de una dosis única de una tableta de liberación prolongada de paliperidona oral de 12 mg con tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico (dos tabletas de 500 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C<sub>max</sub> y el AUC de paliperidona, probablemente el resultado de una mayor absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto significativo sobre la eliminación sistémica, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre las tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico y la inyección intramuscular de INVEGA HAFYERA®. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA HAFYERA®.

La interacción farmacocinética entre el litio y INVEGA HAFYERA® es poco probable.

Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

#### Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede provocar la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INVEGA HAFYERA® en pacientes <18 años.

Adultos mayores (65 años y mayores)

En general, la dosis de INVEGA HAFYERA® recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver a continuación sección Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia renal

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina  $\geq 50$  a  $\leq 80$  mL / min), se debe ajustar la dosis y estabilizar al paciente utilizando el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes. La dosis máxima recomendada de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve es de 700 mg.

INVEGA HAFYERA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (eliminación de creatinina  $<50$  mL / min).

##### Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

##### Otras poblaciones

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® por motivos de género, raza o tabaquismo. (Para mujeres embarazadas y madres lactantes, ver sección Embarazo y lactancia y fertilidad).

##### Embarazo, lactancia y fertilidad

##### Embarazo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular o de la paliperidona administrada por vía oral para su uso durante el embarazo humano.

Un estudio de cohortes observacional retrospectivo basado en una base de datos de reclamaciones de los Estados Unidos comparó el riesgo de malformaciones congénitas de nacidos vivos entre mujeres con y sin uso de antipsicóticos durante el primer trimestre del embarazo. Paliperidona, el metabolito activo de la risperidona, no se evaluó específicamente en este estudio. El riesgo de malformaciones congénitas con risperidona, después de ajustar las variables de confusión disponibles en la base de datos, fue elevado en comparación con ninguna exposición antipsicótica (riesgo relativo = 1.26; IC 95%: 1.02- 1.56). No se ha identificado ningún mecanismo biológico para explicar estos hallazgos y no se han observado efectos teratogénicos en estudios no clínicos. Con base en los resultados de este estudio observacional único, no se ha establecido una relación causal entre la exposición in útero a risperidona y malformaciones congénitas.

No se observó ningún efecto teratogénico en ningún estudio con animales. Los animales de laboratorio tratados con una dosis alta de paliperidona oral mostraron un ligero aumento en las muertes fetales. Los parámetros de gestación no se vieron afectados en ratas que recibieron la inyección intramuscular del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes. Las dosis altas resultaron tóxicas para las madres. La descendencia no se vio afectada con exposiciones orales de 20 a 22 veces la dosis máxima humana de paliperidona oral o con exposiciones intramusculares 6 veces la dosis máxima humana del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluida la paliperidona) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y / o de abstinencia que pueden variar en gravedad después del parto. Estos síntomas en los recién nacidos pueden incluir agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. Dado que se ha detectado paliperidona en plasma hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA HAFYERA®, se debe considerar la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®, ya que los recién nacidos pueden estar en riesgo por la administración de INVEGA HAFYERA® antes del embarazo o durante el primer y segundo trimestre, también bien.

INVEGA HAFYERA® sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos. Se desconoce el efecto de INVEGA HAFYERA® sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

#### Lactancia

En estudios en animales con paliperidona y en humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Por lo tanto, las mujeres que reciben INVEGA HAFYERA® no deben amamantar. Dado que se ha detectado paliperidona en plasma hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA HAFYERA®, se debe considerar la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®, ya que los lactantes pueden estar en riesgo incluso por la administración de INVEGA HAFYERA® mucho antes de la lactancia.

#### Fertilidad

Los efectos observados en los estudios no clínicos no fueron relevantes.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

INVEGA HAFYERA® puede interferir con actividades que requieren alerta mental y puede tener efectos visuales (ver sección Reacciones adversas). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

## Vía de administración

INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cuerpos extraños y decoloración antes de la administración.

Este producto altamente concentrado requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa:

- Sosteniendo la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, agite la jeringa con un movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante al menos 15 segundos.
- Descanse brevemente, luego agite nuevamente de la misma manera, movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante 15 segundos más.

Proceda inmediatamente a inyectar INVEGA HAFYERA®. Si transcurren más de cinco minutos antes de que se administre la inyección, vuelva a agitar la jeringa, como se indicó anteriormente, para resuspender el medicamento (ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación).

INVEGA HAFYERA® está diseñado únicamente para uso intramuscular en el glúteo. No administrar por ninguna otra vía. Evite la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones divididas. Inyecte lentamente, profundamente en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las futuras inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Independientemente del peso del paciente, INVEGA HAFYERA® debe administrarse utilizando únicamente las agujas de pared delgada de 20 G y 1½ pulgadas que se proporcionan en el paquete INVEGA HAFYERA®. No use agujas de los paquetes de productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Administración incompleta

INVEGA HAFYERA® es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa y prevenir la obstrucción de la aguja durante la inyección. La agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. El envío y almacenamiento de la caja en orientación horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado. Siga los detalles de la sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación para evitar una inyección incompleta.

Sin embargo, en el caso de una dosis administrada de forma incompleta, no vuelva a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administre otra dosis de INVEGA HAFYERA®. Vigile de cerca y trate al paciente con suplementos orales según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de INVEGA HAFYERA® de 6 meses.

### Dosificación y grupo etario

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que se haya establecido un tratamiento adecuado con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona al menos cuatro meses en dosis de 100 mg o 150 mg (ver Tabla 1) o el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses en dosis de 350 mg o 525 mg (ver Tabla 2) durante al menos un ciclo de inyección.

Para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de comenzar con INVEGA HAFYERA®.

### Dosis

INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 1 mes.

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 1: Conversión de palmitato de paliperidona de 1 mes a palmitato de paliperidona de 6 meses

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

No existen dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25, 50 y 75 mg de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes, ya que estas conversiones no se estudiaron.

INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 3 meses

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 14 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 2: Conversión de palmitato de paliperidona de 3 meses a palmitato de paliperidona de 6 meses

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 175 y 263 mg de 3 meses, ya que esta conversión no se estudió.

Después de la dosis inicial, INVEGA HAFYERA® debe administrarse cada 6 meses. Se deben evitar las dosis omitidas de INVEGA HAFYERA®, aunque las inyecciones administradas hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses no se consideran una dosis omitida.

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® cada 6 meses entre los niveles de dosis de 700 mg y 1000 mg según la tolerabilidad y / o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada del palmitato de paliperidona de 6 meses, es posible que la respuesta del paciente a una dosis ajustada no sea evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

Dosis omitida

Ventana de dosificación:

Para evitar una dosis olvidada, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses.

Dosis omitida durante 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección  
Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas hasta menos de 8 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Régimen de reinicio después de perder más de 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses de INVEGA HAFYERA®

Régimen de reinicio recomendado después de faltar > 6 meses y 3 semanas hasta < 8 meses de INVEGA HAFYERA®		
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el músculo deltoides)	Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	1 mes después del día 1
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Dosis omitida 8 meses hasta 11 meses inclusive desde la última inyección

Si han pasado de 8 meses hasta inclusive 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Régimen de reinicio después de omitir más de 8 meses hasta 11 meses de INVEGA HAFYERA®

Régimen de reinicio recomendado después de omitir $\geq 8$ meses a $\leq 11$ meses de INVEGA HAFYERA®			
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes (en el músculo deltoides)		Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

Dosis omitida más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, reinicie el tratamiento con la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes como se describe en la información de prescripción de ese producto. INVEGA HAFYERA® se puede reanudar después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con una inyección de palmitato de paliperidona de un mes durante al menos 4 meses. Para establecer una dosis de mantenimiento adecuada, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes tengan la misma concentración antes de reiniciar INVEGA HAFYERA®.

Cambio de otros agentes antipsicóticos

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes durante al menos 4 meses o el producto inyectable de paliperidona de 3 meses durante un ciclo de inyección de 3 meses (ver sección Indicaciones y Dosificación y forma de administración).

Si se suspende INVEGA HAFYERA®, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar

periódicamente la necesidad de continuar con la medicación para los síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés) existentes.

Transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable palmitato de paliperidona de 3 meses

La transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA® usando la dosis correspondiente como se muestra en la Tabla 5. El producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses debe continuar luego, dosificado a intervalos de 3 meses.

Tabla 5: Transición de la última dosis del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 6 meses (INVEGA HAFYERA®) a la dosis de producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® es:	Administrar palmitato de paliperidona de 3 meses a la siguiente dosis:
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

Transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable palmitato de paliperidona de 1 mes

La transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®, usando la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona de 1 mes como se muestra en la Tabla 6. El producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes debe continuar con la dosificación a intervalos mensuales.

Tabla 6: Transición de la última dosis del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 6 meses (INVEGA HAFYERA®) a la dosis de producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® es:	Administrar palmitato de paliperidona de 1 mes en la siguiente dosis:
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

No se requiere la dosificación de inicio como se describe en la información de prescripción para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes.

Transición de INVEGA HAFYERA® a tabletas de liberación prolongada de paliperidona oral

La transición de INVEGA HAFYERA® a tabletas de liberación prolongada de paliperidona oral debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA® y la dosificación diaria de las tabletas de liberación prolongada de paliperidona debe cambiarse durante los próximos meses como se describe en la Tabla 7. La Tabla 7 proporciona regímenes de conversión de dosis para permitir que los pacientes previamente estabilizados con los niveles de dosis de INVEGA HAFYERA® alcancen una exposición similar a paliperidona con tabletas de paliperidona de liberación prolongada una vez al día.

Tabla 7: Dosis de tabletas de liberación prolongada de paliperidona para pacientes en transición de INVEGA HAFYERA®\*

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®		
	6 meses a 9 meses	Más de 9 meses a 12 meses	Más de 12 meses
	Dosis diaria de las tabletas de paliperidona de liberación prolongada		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Todas las dosis de tabletas de liberación prolongada de paliperidona una vez al día deben individualizarse para el paciente específico, teniendo en cuenta variables como los motivos de la transición, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y / o la propensión a sufrir efectos secundarios.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005138 emitido mediante Acta 12 de 2022 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro.
- Inserto Versión CCDS 22 octubre 2020 allegado mediante radicado 20231188312.
- Información para Prescribir Versión CCDS 22 octubre 2020 allegado mediante radicado 20231188312.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2022, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Composición:**

- Cada mL de Suspensión inyectable de liberación extendida contiene 312 mg palmitato de paliperidona equivalente a 200 mg de paliperidona

**En las siguientes presentaciones:**

- Cada jeringa prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 3,5 ml contiene 1092 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 700 mg de paliperidona.
- Cada jeringa prellenada prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 5,0 ml con 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 1000 mg de paliperidona.

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable de liberación extendida

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Indicaciones

INVEGA HAFYERA®, una inyección con duración de 6 meses está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que han sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses o con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses durante al menos un ciclo de 3 meses.

## Contraindicaciones

INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona.

## Precauciones y Advertencias

### Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda

No se debe utilizar INVEGA HAFYERA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas.

### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado que el síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatinfosfoquinasa sérica, ocurre con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos de SNM, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

### Discinesia tardía / síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina se han relacionado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/ o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la suspensión de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

### Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la suspensión gradual de uno o ambos tratamientos.

## Intervalo QT

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba INVEGA HAFYERA® en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en el uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto sobre el intervalo QT/ Intervalo QTc y electrofisiología cardíaca).

#### Reacciones de hipersensibilidad

En muy raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes (ver sección Dosificación y forma de administración y Reacciones adversas).

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, suspenda el uso de INVEGA HAFYERA®; iniciar las medidas de apoyo generales según sea clínicamente apropiado y vigilar al paciente hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con hiperglucemia no se entiende completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA HAFYERA®, debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus.

#### Cambios en el peso corporal

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se ha informado un cambio de peso significativo con INVEGA HAFYERA®. Se recomienda la vigilancia clínica del peso.

#### Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

#### Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA HAFYERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones.

**Pacientes de edad avanzada con demencia**  
**INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia.**

#### **Mortalidad global**

En un metaanálisis de 17 estudios clínicos controlados en los que participaron pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, se observó un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue de un 4% en comparación con un 3.1% en los tratados con placebo.

#### **Eventos adversos cerebrovasculares**

En pruebas controladas con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluidas muertes, en comparación con el placebo.

#### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Muy raramente se ha informado agranulocitosis (<1/10000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Los pacientes con antecedentes clínicos de bajo recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) o una leucopenia / neutropenia inducida por fármacos deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y la interrupción de INVEGA HAFYERA® debe considerarse al primer signo de un descenso clínicamente significativo en WBC en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben recibir monitoreo de manera cuidadosa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados con prontitud si ocurren tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1 X 10<sup>9</sup>/L) deben suspender INVEGA HAFYERA® y hacer un seguimiento de su WBC hasta la recuperación.

Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

#### **Tromboembolismo venoso**

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de VTE adquiridos, todos los posibles factores de riesgo de VTE deben identificarse antes y durante el tratamiento con INVEGA HAFYERA® y llevar a cabo medidas preventivas.

#### **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los médicos deben sopesar los riesgos versus los beneficios al prescribir fármacos antipsicóticos, incluyendo INVEGA HAFYERA®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DLB, por sus siglas en inglés), ya que ambos grupos pueden estar en mayor riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como tener un aumento de la sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

### **Priapismo**

Se ha reportado que los fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo. Se ha informado priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización.

### **Regulación de la temperatura corporal**

La alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a agentes antipsicóticos. Se aconseja tomar las medidas oportunas cuando se prescriba INVEGA HAFYERA® a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

### **Efecto antiemético**

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó que tiene un efecto antiemético. Este efecto, si ocurre en seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

### **Administración**

Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de INVEGA HAFYERA® en un vaso sanguíneo.

### **Síndrome del iris flácido intraoperatorio**

Durante la cirugía de cataratas se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-adrenérgico, como INVEGA HAFYERA®.

El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. Se debe informar al cirujano oftálmico del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista adrenérgico alfa1a antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

### **Reacciones adversas**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de palmitato de paliperidona según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Datos de estudios clínicos

Los datos presentados en la Tabla 8 se derivan del estudio clínico de INVEGA HAFYERA®, en el que 702 pacientes estabilizados con palmitato de paliperidona de 1 mes o 3 meses fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA® (478 pacientes) o 3 meses palmitato de paliperidona (224 pacientes) durante un período de 12 meses.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada.

**Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia**



	Estudio abierto		Doble ciego
	PP1M/PP3Ma	PP3Ma	INVEGA HAFYERA®
	(N = 838)	(N=224)	(N=478)
Clasificación por órganos y sistemas	n(%)	n(%)	n(%)
Reacción adversa <sup>b</sup>			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	0	2 (0.9)	5 (1.0)
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia	0	2 (0.9)	1 (0.2)
Taquicardia	3 (0.4)	1 (0.4)	7 (1.5)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Vértigo	1 (0.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	2 (0.2)	0	5 (1.0)
Diarrea	6 (0.7)	2 (0.9)	11 (2.3)
Náusea	5 (0.6)	2 (0.9)	5 (1.0)
Vómitos	4 (0.5)	0	5 (1.0)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Fatiga	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (1.9)
Reacción en el sitio de la inyección	82 (9.8)	10 (4.5)	51 (10.7)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Elevación de transaminasas	1 (0.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Cistitis	1 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
Infección del tracto respiratorio	0	0	3 (0.6)
Amigdalitis	1 (0.1)	0	4 (0.8)
Infección del tracto respiratorio superior	47 (5.6)	28 (12.5)	55 (11.5)
Infección del tracto urinario	4 (0.5)	2 (0.9)	13 (2.7)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Aumento de los triglicéridos en	0	2 (0.9)	6 (1.3)

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sangre			
Disminución del apetito	3 (0.4)	0	2 (0.4)
Diabetes mellitus	1 (0.1)	2 (0.9)	9 (1.9)
Hiperglucemia	0	3 (1.3)	4 (0.8)
Aumento del apetito	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)
Disminución del peso	4 (0.5)	7 (3.1)	8 (1.7)
Aumento de peso	8 (1.0)	18 (8.0)	43 (9.0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor de espalda	5 (0.6)	2 (0.9)	12 (2.5)
Dolor musculoesquelético	13 (1.6)	3 (1.3)	13 (2.7)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Acatisia	25 (3.0)	8 (3.6)	17 (3.6)
Discinesia	11 (1.3)	2 (0.9)	7 (1.5)
Distonía	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Dolor de cabeza	16 (1.9)	12 (5.4)	32 (6.7)
Parkinsonismo	28 (3.3)	8 (3.6)	24 (5.0)
Sedación / somnolencia	14 (1.7)	3 (1.3)	8 (1.7)
Discinesia tardía	0	0	1 (0.2)
Temblores	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Ansiedad	25 (3.0)	1 (0.4)	15 (3.1)
Depresión	5 (0.6)	4 (1.8)	4 (0.8)
Insomnio	30 (3.6)	5 (2.2)	15 (3.1)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Amenorrea	6 (0.7)	3 (1.3)	5 (1.0)
Dolor de mama	0	0	1 (0.2)
Galactorrea	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastorno menstrual	9 (1.1)	5 (2.2)	9 (1.9)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.4)
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	1 (0.1)	4 (1.8)	5 (1.0)

a. PP1M/ PP3M: suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes / suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses

b. Se combinaron los siguientes términos:

La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia microcítica, anemia normocítica normocrómica, disminución del conteo de glóbulos rojos

La bradicardia incluye bradicardia, bradicardia sinusal

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**La taquicardia incluye aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia**

**La diarrea incluye diarrea, diarrea infecciosa**

**La fatiga incluye fatiga, letargo, apatía, pereza**

**La reacción en el lugar de la inyección incluye dolor en el lugar de la administración, reacción en el lugar de la administración, dolor de glúteos, malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, extravasación del lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, Edema en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección, Prurito en el lugar de la inyección, Erupción en el lugar de la inyección**

**Elevación de transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas**

**La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio**

**La amigdalitis incluye faringoamigdalitis, amigdalitis**

**La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior**

**Aumento de triglicéridos en sangre incluye aumento de triglicéridos en sangre, hipertrigliceridemia**

**La diabetes mellitus incluye diabetes mellitus, control inadecuado de la diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2**

**La hiperglucemia incluye aumento de glucosa en sangre, hiperglucemia**

**El aumento de peso incluye aumento de peso anormal, aumento del índice de masa corporal, obesidad, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso**

**El dolor de espalda incluye dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de columna**

**El dolor musculoesquelético incluye dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades**

**La acatisia incluye acatisia, hipercinesia, síndrome de piernas inquietas, inquietud**

**La distonía incluye blefaroespasmos, espasmo cervical, distonía, emprostotonos, espasmo facial, hipertonía, laringoespasmos, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, miotonía, oculogiración, crisis oculógira, opistótonos, distonía oromandibular, espasmo orofaríngeo, espasmo tetónico laríngeo, Espasmo de lengua, tortícolis, trismo**

**El parkinsonismo incluye acinesia, bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, facies enmascarada, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez nuchal, fenómeno de encendido y apagado, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana marcha, temblor parkinsoniano en reposo, parkinsonismo, hipersecreción salival**

**La sedación / somnolencia incluye hipersomnias, sedación, somnolencia Temblor incluye Temblor de acción, Temblor**

**La depresión incluye estado de ánimo deprimido, depresión, síntoma depresivo**

**Galactorrea incluye secreción mamaria, galactorrea**

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**El trastorno menstrual incluye hipomenorrea, trastorno menstrual, retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea**

**El exantema incluye exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema maculopapular, exantema papular, exantema vesicular**

**La hipertensión incluye aumento de la presión arterial, hipertensión esencial, hipertensión**

#### **Otros datos de estudios clínicos**

**El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales notificadas con paliperidona y / o risperidona en pruebas clínicas.**

**Las reacciones adversas adicionales notificadas en la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, no incluidas en la Tabla 8, se muestran en la Tabla 9a.**

**Tabla 9a: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que se notificaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada de doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia**

#### **Clasificación por órganos y sistemas**

##### **Reacción adversa<sup>b</sup>**

##### **Trastornos cardíacos**

**Bloqueo auriculoventricular, trastorno de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, palpitaciones**

##### **Trastornos del oído y del laberinto**

**Dolor de oído**

##### **Trastornos endocrinos**

**Hiperprolactinemia**

##### **Trastornos oculares**

**Conjuntivitis, visión borrosa**

##### **Trastornos gastrointestinales**

**Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, dispepsia, disfagia, gastroenteritis, obstrucción intestinal, dolor de muelas<sup>a</sup>**

##### **Infecciones e infestaciones**

**Bronquitis, infección del oído, influenza, onicomycosis, neumonía, sinusitis**

##### **Lesión, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento**

**Caídas**

##### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

**Artralgia, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular**

**Trastornos del sistema nervioso**

**Mareo, mareo postural, titubeo de la cabeza**

**Trastornos psiquiátricos**

**Agitación**

**Trastornos renales y urinarios**

**Polaquiuria, incontinencia urinaria**

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

**Agrandamiento de los senos, disfunción eréctil**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

**Astenia, aumento de la temperatura corporal, dolor de pecho, malestar, edema, pirexia**

**Trastornos hepatobiliares**

**Aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de enzimas hepáticas**

**Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo**

**Eritema, prurito, dermatitis seborreica, urticaria**

**a Reportado por  $\geq 2\%$  de los sujetos tratados con productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses.**

**b Se combinaron los siguientes términos:**

**El bloqueo auriculoventricular incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado**

**El trastorno de la conducción incluye bloqueo de la rama del haz, bloqueo de la rama del haz a la izquierda, bloqueo de la rama del haz a la derecha, trastorno de la conducción**

**El intervalo QT del electrocardiograma prolongado incluye la prolongación del intervalo del QT corregido del electrocardiograma, el intervalo QT corregido del electrocardiograma anormal, el intervalo QT del electrocardiograma prolongado, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT largo congénito**

**La hiperprolactinemia incluye, aumento de la prolactina en sangre, hiperprolactinemia**

**La conjuntivitis incluye conjuntivitis, secreción ocular**

**Visión borrosa incluye Visión borrosa, agudeza visual reducida**

**El malestar abdominal incluye malestar abdominal, malestar estomacal El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior**

**La sequedad de boca incluye aptialismo, sequedad de boca La gastroenteritis incluye gastritis, gastroenteritis**



La obstrucción intestinal incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino delgado  
La bronquitis incluye bronquitis, traqueobronquitis  
La infección de oído incluye infección de oído, otitis media, otitis media crónica  
La influenza incluye influenza, enfermedad similar a la influenza

Las reacciones adversas adicionales notificadas en otras pruebas clínicas de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 9b.

Tabla 9b: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que no se informaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

#### **Clasificación por órganos y sistemas**

##### **Reacción adversa<sup>b</sup>**

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Aumento del recuento de eosinófilos, neutropenia, disminución del conteo de glóbulos blancos

##### **Trastornos cardíacos**

Electrocardiograma anormal, síndrome de taquicardia ortostática postural, arritmia sinusal

##### **Trastornos del oído y del laberinto**

Tinnitus

##### **Trastornos endocrinos**

Glucosa presente en la orina

##### **Trastornos oculares**

Ojo seco, trastorno del movimiento ocular, giro de los ojos, glaucoma, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia

##### **Trastornos gastrointestinales**

Queilitis, incontinencia fecal, fecaloma, flatulencia, lengua hinchada

##### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Anorexia, hiperinsulinemia, polidipsia

##### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Postura anormal, rabdomiólisis

##### **Trastornos del sistema nervioso**

Trastorno del equilibrio, isquemia cerebral, convulsiones. Coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, alteración de la atención, disartria, hipoestesia, pérdida del conocimiento, síndrome neuroléptico maligno, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, no responde a los estímulos

##### **Trastornos psiquiátricos**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Anorgasmia, afecto embotado, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadilla, trastorno del sueño**

**Trastornos renales y urinarios**

**Disuria**

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

**Molestia en las mamas, congestión mamaria, trastorno de la eyaculación, ginecomastia, disfunción sexual, secreción vaginal**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, congestión del tracto respiratorio, sibilancias**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Acné, caspa, erupción farmacológica, piel seca, eccema, hiperqueratosis, decoloración de la piel**

**Trastornos vasculares**

**Enrojecimiento, hipotensión, isquemia, hipotensión ortostática**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

**Disminución de la temperatura corporal, malestar en el pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, marcha anormal, induración, sed**

**Trastornos del sistema inmunitario**

**Reacción anafiláctica, hipersensibilidad**

**Infecciones e infestaciones**

**Acarodermatitis, celulitis, infección ocular, absceso subcutáneo**

**b Se combinaron los siguientes términos:**

**La neutropenia incluye: granulocitopenia, neutropenia**

**El síndrome de taquicardia ortostática postural incluye: aumento de la respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural**

**La hiperinsulinemia incluye: aumento de la insulina en sangre, hiperinsulinemia**

**La isquemia cerebral incluye: isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ataque isquémico transitorio**

**La convulsión incluye: convulsión, convulsión de gran mal La disartria incluye: disartria, trastorno del habla**

**Las molestias en las mamas incluyen: molestias en las mamas, hinchazón de las mamas, sensibilidad en las mamas**

**El trastorno de la eyaculación incluye: Eyaculación retrasada, trastorno de la eyaculación, fallo de la eyaculación, eyaculación retrógrada.**

**eyaculación retrógrada.**

**El eccema incluye: eccema dishidróico, eccema, eccema asteatótico**

**La hipotensión incluye: disminución de la presión arterial, hipotensión**

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El edema facial incluye: edema circumoral, hinchazón ocular, edema palpebral, edema facial, hinchazón labial, edema bucal, edema periorbitario

La marcha anormal incluye: marcha anormal, alteración de la marcha

La hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad

#### Casos de interés especial para la clase

##### Síntomas extrapiramidales (EPS)

En la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, se notificaron acatisia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor en el 3.6%, el 1.5%, el 0.6%, el 5.0% y el 0.2% de los sujetos, respectivamente.

La evaluación de los síntomas extrapiramidales (EPS) incluyó un análisis combinado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno de activación y desactivación, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez de la rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies enmascarada, tensión muscular, acinesia, rigidez de nuca, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar anormal y temblor de reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hipercinesia y síndrome de piernas inquietas), discinesia (discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonías), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprostotonos, crisis oculogírica, distonía oromandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótono, espasmo lingual y trismo) y temblor (temblor, acción, temblor).

#### Cambios en el peso corporal

En la prueba clínica controlada, aleatorizada, doble ciego, activo de INVEGA HAFYERA®, el número de sujetos con cambio porcentual de peso anormal desde el valor inicial doble ciego hasta el punto final doble ciego se presenta en la siguiente tabla. El cambio de peso medio general desde el valor inicial doble ciego hasta el punto final doble ciego fue de 0.10 kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y 0.96 kg para el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses. En los sujetos del grupo de 18-25 años se observó un cambio de peso medio de -0,65 (4.955) kg para el grupo de INVEGA HAFYERA® y 4.33 (7.112) kg en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses. Para los sujetos con sobrepeso (IMC 25 a <30), el cambio de peso medio fue de -0.53 kg en el grupo de INVEGA HAFYERA® y 1.15 kg en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses.

Tabla 10: Número de pacientes con cambio porcentual de peso anormal desde el inicio (doble ciego) en el punto final

	PP3M <sup>1</sup> (N=219)	INVEGA HAFYERA® (N = 473)
Cambio porcentual de peso		
Disminuir ≥ 7%	15 (6.8%)	43 (9.1%)
Incrementar ≥ 7%	29 (13.2%)	50 (10.6%)

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **<sup>1</sup>PP3M: Inyección de palmitato de paliperidona de 3 meses**

### **Hiperprolactinemia**

En el estudio clínico en la fase doble ciego en el grupo de INVEGA HAFYERA®, el cambio medio (DE) desde el valor inicial (DB) a lo largo del tiempo durante la fase doble ciego fue -2.19 (13.61) µg / L para los hombres y -4.83 (34.39) µg / L para mujeres. En el grupo de palmitato de paliperidona trimestral, el cambio medio (DE) desde el valor inicial (DB) a lo largo del tiempo durante la fase doble ciego fue de 1.56 (19.08) µg / L para los hombres y 9.03 (40.94) µg / L para las mujeres. En la fase doble ciego, 3 mujeres (4.3%) en el grupo de palmitato de paliperidona cada 3 meses y 5 mujeres (3.3%) en el grupo de palmitato de paliperidona cada 6 meses experimentaron amenorrea.

### **Datos posteriores a la comercialización**

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han informado durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y/o risperidona (Tabla 11). En cada tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

<b>Muy frecuentes</b>	<b>≥ 1/10</b>
<b>Frecuentes</b>	<b>≥ 1/100 y &lt;1/10</b>
<b>Poco frecuentes</b>	<b>≥ 1/1000 y &lt;1/100</b>
<b>Raras</b>	<b>≥ 1/10000 y &lt;1/1000</b>
<b>Muy raras</b>	<b>&lt;1/10000, incluidos reportes aislados.</b>
<b>Desconocida</b>	<b>No puede estimarse a partir de los datos disponibles.</b>

En la Tabla 11, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia según las tasas de notificación espontánea.

**Tabla 11: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con paliperidona y / o risperidona por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de notificación espontánea con paliperidona**

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Muy raros Agranulocitosis, trombocitopenia**

### **Trastornos endocrinos**

**Desconocidos Secreción inadecuada de hormona antidiurética**

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Muy raros Cetoacidosis diabética, hipoglucemia**

**Desconocidos Hiperhidratación**

### **Trastornos psiquiátricos**

**Muy raros Catatonia, manía, sonambulismo**

**Desconocidos Trastorno de la alimentación relacionada con el sueño**

**Trastornos del sistema nervioso**  
**Muy raros Disgeusia**

**Trastornos oculares**  
**Desconocidos Síndrome del iris flojo (intraoperatorio)**

**Trastornos cardíacos**  
**Muy raros Fibrilación auricular**  
**Trastornos vasculares**  
**Muy raros Trombosis venosa, embolia pulmonar**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**  
**Muy raros Síndrome de apnea del sueño**

**Trastornos gastrointestinales**  
**Muy raros Pancreatitis**  
**Muy raros Íleo**

**Trastornos hepatobiliares**  
**Desconocidos Ictericia**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**  
**Raros Angioedema**  
**Muy raros Alopecia**  
**Desconocidos Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica**

**Trastornos renales y urinarios**  
**Muy raros Retención urinaria**

**Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**  
**Muy raros Síndrome neonatal de abstinencia de fármacos**

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**  
**Muy raros Priapismo**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**  
**Muy raros Hipotermia, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección**  
**Desconocidos Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección**

**En muy raras ocasiones, se han reportado casos de reacción anafiláctica después de la administración del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral.**

**Sobredosis**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Dado que INVEGA HAFYERA® debe ser administrado por profesionales de la salud, la posibilidad de sobredosis por parte de los pacientes es baja.

### Signos y síntomas

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado casos de torsade de pointes y fibrilación ventricular en el contexto de una sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se tendrá en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos.

### Tratamiento

Se debe tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada de INVEGA HAFYERA® y la larga vida media aparente de la paliperidona al evaluar las necesidades de tratamiento y la recuperación. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el colapso circulatorio deben recibir las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere.

### Interacciones

Se recomienda precaución cuando se prescribe INVEGA HAFYERA® con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.

Dado que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar el potencial de interacción farmacológica.

### Posibilidad de que INVEGA HAFYERA® afecte a otros fármacos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que paliperidona inhiba la eliminación de fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) a altas concentraciones. No existen datos de estudios in vivo y se desconoce la importancia clínica.

Dados los efectos primarios de la paliperidona sobre el CNS (ver sección Reacciones adversas), INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.

Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo cuando INVEGA HAFYERA® se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial.

La administración concomitante de tabletas orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con tabletas de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

La interacción farmacocinética entre INVEGA HAFYERA® y litio es poco probable.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a INVEGA HAFYERA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Si bien los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicios in vitro ni in vivo de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios in vitro han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La paliperidona se metaboliza de forma limitada por el CYP2D6 (ver sección Propiedades farmacocinéticas: Metabolismo y Excreción). En un estudio de interacción en sujetos sanos en el que se administró paliperidona oral concomitantemente con paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día provocó una disminución de aproximadamente un 37% en la C<sub>max</sub> media y el AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% de la eliminación renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La paliperidona, un catión bajo pH fisiológico se excreta principalmente sin cambios por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco conocido por inhibir el transporte activo del fármaco catiónico renal no influyó en la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de una dosis única de una tableta de liberación prolongada de paliperidona oral de 12 mg con tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico (dos tabletas de 500 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C<sub>max</sub> y el AUC de paliperidona, probablemente el resultado de una mayor absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto significativo sobre la eliminación sistémica, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre las tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico y la inyección intramuscular de INVEGA HAFYERA®. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA HAFYERA®. La interacción farmacocinética entre el litio y INVEGA HAFYERA® es poco probable.

#### Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

#### Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede provocar la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INVEGA HAFYERA® en pacientes <18 años. Adultos mayores (65 años y mayores)

En general, la dosis de INVEGA HAFYERA® recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver a continuación sección Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia renal

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina  $\geq 50$  a  $\leq 80$  mL / min), se debe ajustar la dosis y estabilizar al paciente utilizando el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes. La

dosis máxima recomendada de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve es de 700 mg.

INVEGA HAFYERA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (eliminación de creatinina <50 mL / min).

#### Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### Otras poblaciones

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® por motivos de género, raza o tabaquismo. (Para mujeres embarazadas y madres lactantes, ver sección Embarazo y lactancia y fertilidad).

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad del palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular o de la paliperidona administrada por vía oral para su uso durante el embarazo humano.

Un estudio de cohortes observacional retrospectivo basado en una base de datos de reclamaciones de los Estados Unidos comparó el riesgo de malformaciones congénitas de nacidos vivos entre mujeres con y sin uso de antipsicóticos durante el primer trimestre del embarazo. Paliperidona, el metabolito activo de la risperidona, no se evaluó específicamente en este estudio. El riesgo de malformaciones congénitas con risperidona, después de ajustar las variables de confusión disponibles en la base de datos, fue elevado en comparación con ninguna exposición antipsicótica (riesgo relativo = 1.26; IC 95%: 1.02-1.56). No se ha identificado ningún mecanismo biológico para explicar estos hallazgos y no se han observado efectos teratogénicos en estudios no clínicos. Con base en los resultados de este estudio observacional único, no se ha establecido una relación causal entre la exposición in útero a risperidona y malformaciones congénitas.

No se observó ningún efecto teratogénico en ningún estudio con animales. Los animales de laboratorio tratados con una dosis alta de paliperidona oral mostraron un ligero aumento en las muertes fetales. Los parámetros de gestación no se vieron afectados en ratas que recibieron la inyección intramuscular del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes. Las dosis altas resultaron tóxicas para las madres. La descendencia no se vio afectada con exposiciones orales de 20 a 22 veces la dosis máxima humana de paliperidona oral o con exposiciones intramusculares 6 veces la dosis máxima humana del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluida la paliperidona) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y / o de abstinencia que pueden variar en gravedad después del parto. Estos síntomas en los recién nacidos pueden incluir agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. Dado que se ha detectado paliperidona en plasma hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA HAFYERA®, se debe considerar la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®, ya que los recién nacidos pueden estar en riesgo por la administración de INVEGA HAFYERA® antes del embarazo o durante el primer y segundo trimestre, también bien.

INVEGA HAFYERA® sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos. Se desconoce el efecto de INVEGA HAFYERA® sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

#### Lactancia

En estudios en animales con paliperidona y en humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Por lo tanto, las mujeres que reciben INVEGA HAFYERA® no deben amamantar. Dado que se ha detectado paliperidona en plasma hasta 18 meses después de la administración de una dosis única de INVEGA HAFYERA®, se debe considerar la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®, ya que los lactantes pueden estar en riesgo incluso por la administración de INVEGA HAFYERA® mucho antes de la lactancia.

#### Fertilidad

Los efectos observados en los estudios no clínicos no fueron relevantes.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

INVEGA HAFYERA® puede interferir con actividades que requieren alerta mental y puede tener efectos visuales (ver sección Reacciones adversas). Por tanto, se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

#### Vía de administración

INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cuerpos extraños y decoloración antes de la administración.

Este producto altamente concentrado requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa:

- **Sosteniendo la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, agite la jeringa con un movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante al menos 15 segundos.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- Descanse brevemente, luego agite nuevamente de la misma manera, movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante 15 segundos más.

Proceda inmediatamente a inyectar INVEGA HAFYERA®. Si transcurren más de cinco minutos antes de que se administre la inyección, vuelva a agitar la jeringa, como se indicó anteriormente, para resuspender el medicamento (ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación).

INVEGA HAFYERA® está diseñado únicamente para uso intramuscular en el glúteo. No administrar por ninguna otra vía. Evite la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones divididas. Inyecte lentamente, profundamente en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las futuras inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Independientemente del peso del paciente, INVEGA HAFYERA® debe administrarse utilizando únicamente las agujas de pared delgada de 20 G y 1½ pulgadas que se proporcionan en el paquete INVEGA HAFYERA®. No use agujas de los paquetes de productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

### Administración incompleta

INVEGA HAFYERA® es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa y prevenir la obstrucción de la aguja durante la inyección. La agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. El envío y almacenamiento de la caja en orientación horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado. Siga los detalles de la sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación para evitar una inyección incompleta.

Sin embargo, en el caso de una dosis administrada de forma incompleta, no vuelva a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administre otra dosis de INVEGA HAFYERA®. Vigile de cerca y trate al paciente con suplementos orales según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de INVEGA HAFYERA® de 6 meses.

### Dosificación y grupo etario

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que se haya establecido un tratamiento adecuado con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona al menos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuatro meses en dosis de 100 mg o 150 mg (ver Tabla 1) o el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses en dosis de 350 mg o 525 mg (ver Tabla 2) durante al menos un ciclo de inyección.

Para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de comenzar con INVEGA HAFYERA®.

#### Dosis

**INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 1 mes**

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

**Tabla 1: Conversión de palmitato de paliperidona de 1 mes a palmitato de paliperidona de 6 meses**

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

No existen dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25, 50 y 75 mg de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes, ya que estas conversiones no se estudiaron.

**INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 3 meses**

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 14 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

**Tabla 2: Conversión de palmitato de paliperidona de 3 meses a palmitato de paliperidona de 6 meses**

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 175 y 263 mg de 3 meses, ya que esta conversión no se estudió.

Después de la dosis inicial, INVEGA HAFYERA® debe administrarse cada 6 meses. Se deben evitar las dosis omitidas de INVEGA HAFYERA®, aunque las inyecciones administradas hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses no se consideran una dosis omitida.

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® cada 6 meses entre los niveles de dosis de 700 mg y 1000 mg según la tolerabilidad y / o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada del palmitato de paliperidona de 6 meses, es posible que la respuesta del paciente a una dosis ajustada no sea evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

#### Dosis omitida

##### Ventana de dosificación:

Para evitar una dosis olvidada, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses.

#### Dosis omitida durante 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas hasta menos de 8 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®.

En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3: Régimen de reinicio después de perder más de 6 meses y 3 semanas, hasta pero menos de 8 meses de INVEGA HAFYERA®**

Régimen de reinicio recomendado después de faltar > 6 meses y 3 semanas hasta < 8 meses de INVEGA HAFYERA®		
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el músculo deltoides)	Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	1 mes después del día 1
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

#### Dosis omitida 8 meses hasta 11 meses inclusive desde la última inyección

Si han pasado de 8 meses hasta inclusive 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4: Régimen de reinicio después de omitir más de 8 meses hasta 11 meses de INVEGA HAFYERA®**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Régimen de reinicio recomendado después de omitir $\geq 8$ meses a $\leq 11$ meses de INVEGA HAFYERA®			
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes (en el músculo deltoides)		Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

### Dosis omitida más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, reinicie el tratamiento con la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes como se describe en la información de prescripción de ese producto. INVEGA HAFYERA® se puede reanudar después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con una inyección de palmitato de paliperidona de un mes durante al menos 4 meses. Para establecer una dosis de mantenimiento adecuada, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes tengan la misma concentración antes de reiniciar INVEGA HAFYERA®.

### Cambio de otros agentes antipsicóticos

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes durante al menos 4 meses o el producto inyectable de paliperidona de 3 meses durante un ciclo de inyección de 3 meses (ver sección Indicaciones y Dosificación y forma de administración).

Si se suspende INVEGA HAFYERA®, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación para los síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés) existentes.

### Transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable palmitato de paliperidona de 3 meses

La transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA® usando la dosis correspondiente como se muestra en la Tabla 5. El producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses debe continuar luego, dosificado a intervalos de 3 meses.

**Tabla 5: Transición de la última dosis del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 6 meses (INVEGA HAFYERA®) a la dosis de producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses**

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® es:	Administrar palmitato de paliperidona de 3 meses a la siguiente dosis:
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

### Transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable palmitato de paliperidona de 1 mes

La transición de INVEGA HAFYERA® al producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®, usando la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona de 1 mes como se muestra en la Tabla 6. El producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes debe continuar con la dosificación a intervalos mensuales.

**Tabla 6: Transición de la última dosis del producto inyectable de palmitato de paliperidona de 6 meses (INVEGA HAFYERA®) a la dosis de producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes**

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® es:	Administrar palmitato de paliperidona de 1 mes en la siguiente dosis:
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

No se requiere la dosificación de inicio como se describe en la información de prescripción para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes.

### Transición de INVEGA HAFYERA® a tabletas de liberación prolongada de paliperidona oral

La transición de INVEGA HAFYERA® a tabletas de liberación prolongada de paliperidona oral debe iniciarse 6 meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA® y la dosificación diaria de las tabletas de liberación prolongada de paliperidona debe cambiarse durante los próximos meses como se describe en la Tabla 7. La Tabla 7 proporciona regímenes de conversión de dosis para permitir que los pacientes previamente estabilizados con los niveles de dosis de INVEGA HAFYERA® alcancen una exposición similar a paliperidona con tabletas de paliperidona de liberación prolongada una vez al día.

**Tabla 7: Dosis de tabletas de liberación prolongada de paliperidona para pacientes en transición de INVEGA HAFYERA®\***

Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Meses después de la última dosis de INVEGA HAFYERA®		
	6 meses a 9 meses	Más de 9 meses a 12 meses	Más de 12 meses
	Dosis diaria de las tabletas de paliperidona de liberación prolongada		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Todas las dosis de tabletas de liberación prolongada de paliperidona una vez al día deben individualizarse para el paciente específico, teniendo en cuenta variables como los



motivos de la transición, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y / o la propensión a sufrir efectos secundarios.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.16.0.0.N10

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

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 GOVOLYX® GOSERELINA 3.6 MG IMPLANTE

Expediente : 20189598  
Radicado : 20201178724  
Fecha : 01/10/2020  
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:

Cada implante contiene Acetato de Goserelina equivalente a Goserelina base 3.6 mg.

Forma farmacéutica: Implante

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto. Embarazo y lactancia

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Posología
- Interacciones

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1 en la que indica la aprobación de la Posología y vía de administración para el producto de la referencia e Interacciones como se menciona a continuación:

**Nueva Posología y vía de administración:**

Los implantes de Acetato de Goserelina están diseñados para ser inyectados por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, 3.6 mg cada 28 días (4 semanas), o cuando sea apropiado 10.8 mg cada 3 meses.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Cáncer de próstata:** Se administra un implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

**Cáncer de mama:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses cuando sea apropiado.

**Endometriosis:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses, la duración del tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses, ya que actualmente no existen datos clínicos que avalen periodos más largos de tratamiento. No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea. En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

**Adelgazamiento del endometrio:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días, se recomiendan 4 ó 6 semanas de tratamiento. El segundo implante puede ser necesario en mujeres con un útero grande o para permitir una mayor flexibilidad en la planificación de la intervención quirúrgica.

**Fibromas uterinos:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días en las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar Acetato de Goserelina 3,6 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

**Reproducción asistida:** 3,6 mg se administra para producir una regulación negativa de la hipófisis, definida por niveles de estradiol sérico similares a los observados en la fase folicular temprana (aproximadamente 150 pmol/l). Habitualmente, estos niveles se alcanzan entre 7 y 21 días después de iniciar el tratamiento con Acetato de Goserelina 3,6 mg.

Una vez que se ha alcanzado esta regulación negativa con Acetato de Goserelina 3,6 mg, se realiza la superovulación (estimulación ovárica controlada) con gonadotropinas. En la fase apropiada del desarrollo folicular, se interrumpen las gonadotropinas y se administra hormona coriónica (hCG) para inducir la ovulación.

La monitorización del tratamiento, la y recuperación del oocito y las técnicas de fertilización deben realizarse de acuerdo con la práctica habitual.

**Vía de administración:** Subcutánea

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

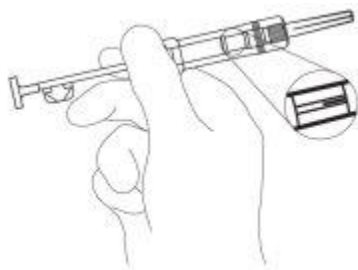
**Acetato de Goserelina 3,6 mg se debe administrar mediante inyección subcutánea – lea y comprenda todas las instrucciones completamente antes de su administración**

1. Tumbarse al paciente en una posición cómoda, con la parte superior del cuerpo ligeramente elevada. Limpiar la zona abdominal de la inyección con un algodón impregnado en un agente desinfectante (alcohol, etc.).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

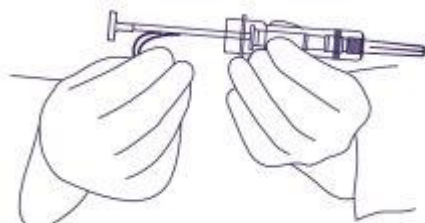
**NOTA:** Se debe tener precaución mientras se procede a la inyección de Acetato de Goserelina 3,6 mg en la pared abdominal anterior, debido a la proximidad de la arteria epigástrica inferior subyacente y a sus ramificaciones. Los pacientes muy delgados podrían tener un alto riesgo de lesión vascular.

2. Examinar el sobre y la jeringa por si estuvieran dañados. Retirar la jeringa del sobre abierto y mantenerla inclinada hacia la luz. Comprobar que se observa al menos parte del implante de Acetato de Goserelina 3,6 mg. (Figura 1).



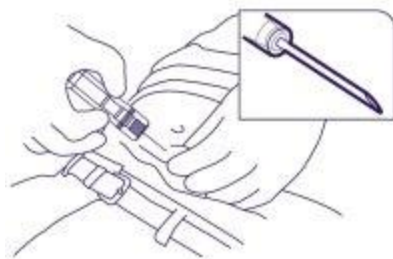
**Figura 1**

3. Retirar suavemente la pestaña de plástico de seguridad de la jeringa de color rojo y desecharla. (Figura 2). Retirar el capuchón que protege la aguja. Al no ser un inyectable líquido, no hay necesidad de eliminar las burbujas de aire, ya que al intentarlo el implante de Acetato de Goserelina 3,6 mg podría desplazarse.



**Figura 2**

4. Sujetar la jeringa alrededor del sistema de protección, utilizando una técnica aséptica. Coger un pliegue de la piel del paciente e introducir la aguja con un ángulo de inclinación poco pronunciado (30 a 45 grados). Con la apertura de la aguja hacia arriba, introducir la aguja en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior debajo de la línea del ombligo, hasta que el sistema de protección toque la piel del paciente. (Figura 3).



**Figura 3**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**NOTA:** La jeringa de Acetato de Goserelina 3,6 mg no puede utilizarse para la aspiración. Si la aguja hipodérmica penetra en un vaso grande, la sangre se verá al instante en la cámara de la jeringa. Si se penetra un vaso, retirar la aguja y controlar inmediatamente cualquier sangrado resultante, monitorizando al paciente para cualquier signo o síntoma de hemorragia abdominal. Después de asegurarse que el paciente está hemodinámicamente estable, se puede inyectar otro implante de Acetato de Goserelina 3,6 mg con una nueva jeringa en otra zona. Extremar la precaución cuando administre Acetato de Goserelina 3,6 mg en los pacientes con un IMC bajo y/o para los pacientes que reciben dosis anticoagulantes completas.

5. No penetrar el músculo, ni el peritoneo. En la Figura 4, a continuación, se muestran una sujeción y ángulo de exposición incorrectos.



**Figura 4**

6. Presionar el émbolo completamente, hasta que no pueda presionar más, con el fin de depositar el implante de Acetato de Goserelina 3,6 mg y de activar el sistema de protección. Podría oír un “click” y notar cómo se activa el sistema de protección, deslizándose automáticamente para recubrir la aguja. Si el émbolo no se presiona completamente, el sistema de protección NO se activará.

**NOTA:** La aguja no se retrae.

7. Continuar sujetando la jeringa como se muestra en la Figura 5, retirar la aguja permitiendo que el sistema de protección continúe deslizándose y cubriendo la aguja.

**Desechar la jeringa en un contenedor, de acuerdo con la normativa local.**



**Figura 5**

**NOTA:** En el improbable caso de la necesidad de eliminar quirúrgicamente un implante de Acetato de Goserelina 3,6 mg, éste puede ser localizado por ultrasonido.

**Nuevas interacciones:**

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Acetato de Goserelina 3,6 mg con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

**3.1.9.2 GOVOLYX® GOSERELINA 10.8 MG IMPLANTE**

Expediente : 20189680  
Radicado : 20201179605  
Fecha : 02/10/2020  
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

**Composición:**

Cada implante contiene Acetato de Goserelina equivalente a Goserelina base 10.8 mg.

Forma farmacéutica: Implante

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto. Embarazo y lactancia.

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Posología y vía de administración
- Interacciones

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 10 de 2023

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**SEMNNIMB numeral 3.4.1.1 en la que indica la aprobación de la Posología y vía de administración para el producto de la referencia, Precauciones y Advertencias e Interacciones como se menciona a continuación:**

#### **Nueva Posología y vía de administración**

Los implantes de Acetato de Goserelina están diseñados para ser inyectados por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, 3.6 mg cada 28 días (4 semanas), o cuando sea apropiado 10.8 mg cada 3 meses.

**Cáncer de próstata:** Se administra un implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

**Cáncer de mama:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses cuando sea apropiado.

**Endometriosis:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses, la duración del tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses, ya que actualmente no existen datos clínicos que avalen periodos más largos de tratamiento. No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea. En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

**Adelgazamiento del endometrio:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días, se recomiendan 4 ó 6 semanas de tratamiento. El segundo implante puede ser necesario en mujeres con un útero grande o para permitir una mayor flexibilidad en la planificación de la intervención quirúrgica.

**Fibromas uterinos:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días en las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar Acetato de Goserelina 3,6 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

**Reproducción asistida:** 3,6 mg se administra para producir una regulación negativa de la hipófisis, definida por niveles de estradiol sérico similares a los observados en la fase folicular temprana (aproximadamente 150 pmol/l). Habitualmente, estos niveles se alcanzan entre 7 y 21 días después de iniciar el tratamiento con Acetato de Goserelina 3,6 mg.

Una vez que se ha alcanzado esta regulación negativa con Acetato de Goserelina 3,6 mg, se realiza la superovulación (estimulación ovárica controlada) con gonadotropinas. En la fase apropiada del desarrollo folicular, se interrumpen las gonadotropinas y se administra hormona coriónica (hCG) para inducir la ovulación.

La monitorización del tratamiento, la y recuperación del oocito y las técnicas de fertilización deben realizarse de acuerdo con la práctica habitual.

#### **Vía de administración: Subcutánea**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

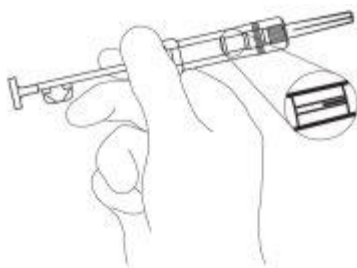
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

**Acetato de Goserelina 10,8 mg se debe administrar mediante inyección subcutánea – lea y comprenda todas las instrucciones completamente antes de su administración**

1. **Tumbar al paciente en una posición cómoda, con la parte superior del cuerpo ligeramente elevada. Limpiar la zona abdominal de la inyección con un algodón impregnado en un agente desinfectante (alcohol, etc.).**

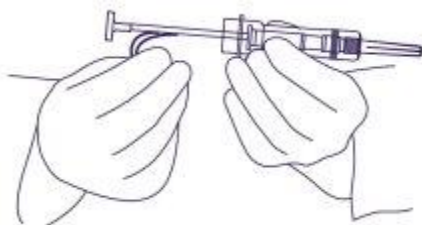
**NOTA: Se debe tener precaución mientras se procede a la inyección de Acetato de Goserelina 10,8 mg en la pared abdominal anterior, debido a la proximidad de la arteria epigástrica inferior subyacente y a sus ramificaciones. Los pacientes muy delgados podrían tener un alto riesgo de lesión vascular.**

2. **Examinar el sobre y la jeringa por si estuvieran dañados. Retirar la jeringa del sobre abierto y mantenerla inclinada hacia la luz. Comprobar que se observa al menos parte del implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg. (Figura 1).**



**Figura 1**

3. **Retirar suavemente la pestaña de plástico de seguridad de la jeringa de color rojo y desecharla. (Figura 2).**  
**Retirar el capuchón que protege la aguja. Al no ser un inyectable líquido, no hay necesidad de eliminar las burbujas de aire, ya que al intentarlo el implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg podría desplazarse.**



**Figura 2**

4. **Sujetar la jeringa alrededor del sistema de protección, utilizando una técnica aséptica. Coger un pliegue de la piel del paciente e introducir la aguja con un ángulo de inclinación poco pronunciado (30 a 45 grados).**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con la apertura de la aguja hacia arriba, introducir la aguja en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior debajo de la línea del ombligo, hasta que el sistema de protección toque la piel del paciente. (Figura 3).

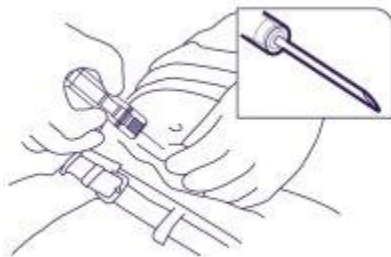


Figura 3

**NOTA:** La jeringa de Acetato de Goserelina 10,8 mg no puede utilizarse para la aspiración. Si la aguja hipodérmica penetra en un vaso grande, la sangre se verá al instante en la cámara de la jeringa. Si se penetra un vaso, retirar la aguja y controlar inmediatamente cualquier sangrado resultante, monitorizando al paciente para cualquier signo o síntoma de hemorragia abdominal. Después de asegurarse que el paciente está hemodinámicamente estable, se puede inyectar otro implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg con una nueva jeringa en otra zona. Extremar la precaución cuando administre Acetato de Goserelina 10,8 mg en los pacientes con un IMC bajo y/o para los pacientes que reciben dosis anticoagulantes completas.

5. No penetrar el músculo, ni el peritoneo. En la Figura 4, a continuación, se muestran una sujeción y ángulo de exposición incorrectos.



Figura 4

6. Presionar el émbolo completamente, hasta que no pueda presionar más, con el fin de depositar el implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg y de activar el sistema de protección. Podría oír un “click” y notar cómo se activa el sistema de protección, deslizándose automáticamente para recubrir la aguja. Si el émbolo no se presiona completamente, el sistema de protección NO se activará.

**NOTA:** La aguja no se retrae.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

7. Continuar sujetando la jeringa como se muestra en la Figura 5, retirar la aguja permitiendo que el sistema de protección continúe deslizándose y cubriendo la aguja.

Desechar la jeringa en un contenedor, de acuerdo con la normativa local.



Figura 5

**NOTA:** En el improbable caso de la necesidad de eliminar quirúrgicamente un implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg, éste puede ser localizado por ultrasonido.

#### Nuevas interacciones:

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Acetato de Goserelina 10,8 mg con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

#### 3.1.9.3 ZAVESCA® 100 MG

Expediente : 20010809  
Radicado : 20201258123  
Fecha : 30/12/2020  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A

Composición:  
Cada cápsula contiene 100 mg miglustat (OGT 918)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

#### Indicaciones:

Enfermedad de gaucher tipo i de leve a moderada. Miglustat puede usarse solamente en el tratamiento de pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a la imiglucerasa o que no han respondido adecuadamente a la misma. Tratamiento de las manifestaciones neurologicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de niemann-pick c.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto o a sus componentes. Embarazo y lactancia. El medicamento requiere sistemas de planificación familiar (contracepción) tanto para hombres como para mujeres. Enfermedades renales, hepáticas, inflamatorias intestinales.

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, enfermedades del hígado, disturbios de la excreción de la bilirrubina, disturbios de la secreción biliar. Enfermedades vasculares, tromboembólicas, hipertensión arterial, diabetes severa con cambios vasculares. Durante el tratamiento prolongado se recomienda realizar valorización médica a intervalos de 6 meses. Suspender su uso si se presenta embarazo durante 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
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario, versión: EU PI/PIL Mayo 2020
- Información para el prescriptor, versión: EU PI/PIL Mayo 2020

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

- Nueva dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Inserto para el usuario, versión: EU PI/PIL Mayo 2020
- Información para el prescriptor, versión: EU PI/PIL Mayo 2020

## NUEVA DOSIFICACIÓN

El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher o de la enfermedad de Niemann-Pick C, respectivamente.

### Posología

#### Posología en enfermedad de Gaucher Tipo 1

##### Adultos

Para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día.

Temporalmente, puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea.

### Población pediátrica

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



No se ha establecido la eficacia de Zavesca® en niños y adolescentes de 0 a 17 años con enfermedad de Gaucher tipo 1. No se dispone de datos.

#### Posología en enfermedad de Niemann-Pick C

##### Adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día.

##### Población pediátrica

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adolescentes (12 años o más) con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día.

La dosis en pacientes menores de 12 años de edad debería ajustarse en base al área de superficie corporal, como se ilustra a continuación:

Área de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis recomendada
> 1.25	200 mg tres veces al día
> 0.88 - 1.25	200 mg dos veces al día
> 0.73 - 0.88	100 mg tres veces al día
> 0.47 - 0.73	100 mg dos veces al día
≤ 0.47	100 mg una vez al día

La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea.

El beneficio para el paciente del tratamiento con ZAVESCA® debe ser evaluado regularmente.

Hay experiencia limitada con el uso de ZAVESCA® en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C menores de cuatro años.

#### Poblaciones especiales

##### Ancianos

No existe experiencia con el uso de ZAVESCA® en pacientes mayores de 70 años.

##### Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, debe iniciarse la administración de ZAVESCA® con una dosis de 100 mg dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C.

En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, deberá iniciarse la administración de ZAVESCA® con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. No se recomienda el uso de ZAVESCA® en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

##### Insuficiencia hepática

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha evaluado ZAVESCA® en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía oral

ZAVESCA® puede tomarse con o sin alimentos.

#### NUEVAS CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.  
Embarazo.

#### NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

##### Temblor

Aproximadamente el 37% de los pacientes en ensayos clínicos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y el 58% de los pacientes en un ensayo clínico en enfermedad de Niemann-Pick C padecen temblor. En la enfermedad de Gaucher tipo 1, este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes, resolviéndose, en muchos casos durante el tratamiento, al cabo de entre uno y tres meses. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento.

##### Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80% de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo. El mecanismo más probable es la inhibición de disacaridasas intestinales como la sacarasa-isomaltasa en el tracto gastrointestinal, lo que da lugar a una menor absorción de los disacáridos. En la práctica clínica se ha observado que los efectos gastrointestinales inducidos por miglustat responden a modificaciones individualizadas de la dieta (por ejemplo, reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de ZAVESCA® entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas. No se ha evaluado el uso de ZAVESCA® en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

##### Efectos sobre la espermatogénesis

Los pacientes varones deberán mantener una anticoncepción eficaz mientras dure el tratamiento con ZAVESCA®. Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad.

Hasta que no se disponga de más información, los pacientes varones deberán suspender el tratamiento con ZAVESCA® antes de realizar intentos de concepción y mantener

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes a la suspensión.

#### **Poblaciones especiales**

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, ZAVESCA® deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave. Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de ZAVESCA® en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

#### **Enfermedad de Gaucher tipo 1**

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con ZAVESCA® directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que ZAVESCA® tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1. No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de ZAVESCA® en pacientes con enfermedad de Gaucher grave.

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B12 debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con ZAVESCA® en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B12 y la gammopatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica.

Se recomienda la evaluación del recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se han observado ligeros descensos del recuento de plaquetas no acompañados de sangrado en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los que se había cambiado la TES por ZAVESCA®.

#### **Enfermedad de Niemann-Pick C**

El beneficio del tratamiento con ZAVESCA® para las manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C debe evaluarse regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de al menos un año de tratamiento con ZAVESCA®.

En algunos pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C tratados con ZAVESCA® se observaron reducciones leves del recuento de plaquetas sin asociarse a hemorragias. En los pacientes incluidos en el ensayo clínico, un 40%-50% de los pacientes tenían recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior de normalidad basal. En estos pacientes se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas.

#### **Población pediátrica**

Se ha informado de una reducción del crecimiento en algunos pacientes pediátricos con

enfermedad de Niemann-Pick C en la fase temprana de tratamiento con miglustat, donde el reducido incremento de peso inicial puede acompañarse de un reducido aumento de la estatura. El crecimiento debería monitorizarse en pacientes pediátricos y adolescentes durante el tratamiento con ZAVESCA®; el balance beneficio/riesgo debería ser reevaluado individualmente para la continuación de la terapia.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida la distocia. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo.

##### Lactancia

No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda tomar ZAVESCA® durante la lactancia.

##### Fertilidad

Estudios en la rata han demostrado que miglustat afecta negativamente los parámetros espermáticos (movilidad y morfología) con la consiguiente reducción de la fertilidad. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda que los pacientes varones que deseen concebir interrumpen ZAVESCA® y mantengan métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos. Los pacientes varones deberán emplear métodos anticonceptivos fiables mientras estén tomando ZAVESCA®.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZAVESCA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas.

#### NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con ZAVESCA® fueron la diarrea, flatulencia, dolor abdominal, pérdida de peso y temblor. La reacción adversa más grave notificada en los estudios clínicos con ZAVESCA® fue la neuropatía periférica.

En 11 ensayos clínicos en diferentes indicaciones 247 pacientes fueron tratados con ZAVESCA® a dosis de 50-200 mg tres veces al día durante una duración media de 2.1 años.

De estos, 132 pacientes tenían enfermedad de Gaucher tipo 1, y 40 tenían enfermedad de Niemann-Pick C. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada y ocurrieron con una frecuencia similar en las diferentes indicaciones y dosis probadas.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se incluyen las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas que ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia (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:  $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> Frecuentes: Trombocitopenia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Muy frecuentes: Pérdida de peso, disminución del apetito
<u>Trastornos psiquiátricos</u> Frecuentes: Depresión, insomnio, disminución de la libido
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Muy frecuentes: Temblores Frecuentes: Neuropatía periférica, ataxia, amnesia, parestesia, hipoestesia, cefalea, mareo
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Muy frecuentes: Diarrea, flatulencia, dolor abdominal, Frecuentes: Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia
<u>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Frecuentes: Espasmos musculares, debilidad muscular
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> Frecuentes: Fatiga, astenia, escalofríos y sensación de malestar
<u>Exploraciones complementarias</u> Frecuentes: Estudios de conducción nerviosa anormales

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado una pérdida de peso en el 55% de los pacientes. La mayor prevalencia se registró entre los 6 y los 12 meses.

Se ha estudiado ZAVESCA® en indicaciones donde ciertos eventos notificados como reacciones adversas, tales como síntomas/signos neurológicos y neuropsicológicos, disfunción cognitiva y trombocitopenia, podrían ser también debidos a la condición subyacente.

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

#### 3.1.9.4 KLARICID® SUSPENSION 125 MG/ 5 ML KLARICID® SUSPENSION 250 MG/ 5 ML

Expediente : 20179259 / 52435  
Radicado : 20211057592 / 20211057600  
Fecha : 25/03/2021  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



#### Composición:

- Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene claritromicina 125 mg
- Cada 100 ml de suspensión contiene claritromicina 5,00 g.

Forma farmacéutica: Gránulos para reconstituir a suspensión oral

#### Indicaciones

Claritromicina gránulos para suspensión oral está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles.

dichas infecciones incluyen:

infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía)

infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis)

infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela)

infecciones mico bacterianas diseminadas o localizadas debidas a mycobacterium avium o micobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum, o mycobacterium kansasii

tratamiento de infecciones odontogénicas.

claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del h. Pylori que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes

La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del qt y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y torsades de pointes.

Administración concomitante de claritromicina y los alcaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultaren toxicidad por ergot.

La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada.

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del qt o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo torsades de pointes.

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo qt).

Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal.

Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la hmgcoa reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por cyp3a4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. Precauciones).

La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de cyp3a4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina.

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

El tratamiento con antimicrobianos, como claritromicina, para la infección por h. Pylori podría seleccionar microorganismos resistentes al medicamento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo qt, la claritromicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca severa, trastornos electrolíticos

pro arritmico como hipopotasemia, hipomagnasemia, bradicardia (menor a 50 lpm) o cuando se coadministre con otros medicamentos asociados a prolongación del intervalo qt.

Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida de prolongación del intervalo qt o historia de arritmia ventricular.

Todas las formulaciones

Tos médicos no deben prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin evaluar cuidadosamente los beneficios con respecto al riesgo, especialmente durante los primeros tres meses del embarazo. Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado podría producir colonización con aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si se presentan superinfecciones, se debe implementar un tratamiento apropiado.

Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar el antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática. También se debe tener precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina, incluido aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática podría ser grave y normalmente es reversible. En algunos casos se ha reportado insuficiencia hepática con desenlace fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicamentos concomitantes. Se debe interrumpir inmediatamente claritromicina si aparecen signos y síntomas de hepatitis, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o dolor a la palpación en el abdomen.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluidos los macrólidos, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal. Se ha reportado diarrea asociada a clostridium difficile (dacd) con el uso de casi todos los medicamentos antibacterianos, incluida claritromicina, y su gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con medicamentos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede producir sobre proliferación de c. Difficile. La dacd debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere una anamnesis cuidadosa, pues se ha reportado que la dacd se presenta más de dos meses después de la administración de medicamentos antibacterianos.

Colchicina

Existen reportes poscomercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en adultos mayores, algunos casos se presentaron en pacientes con insuficiencia renal. Se han reportado muertes en algunos de dichos pacientes. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas como triazolam, y midazolam intravenoso u bucomucoso.

Eventos cardiovasculares

Se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo qt que produce riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina. Por lo tanto, debido a que las siguientes situaciones podrían generar mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluida torsades de pointes), claritromicina debe utilizarse con precaución en los siguientes casos:

- pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- pacientes con trastornos electrolíticos como hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia.

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo qt.
- la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina está contraindicada.
- no debe utilizarse claritromicina en pacientes con prolongación del intervalo qt congénita o adquirida documentada o antecedentes de arritmia ventricular.

Los estudios epidemiológicos que investigaron el riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios de observación han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular, asociado con los macrólidos, incluida claritromicina. Se debe realizar un balance entre estos hallazgos y los beneficios del tratamiento cuando se prescribe claritromicina.

#### Neumonía

En vista de la resistencia emergente de streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En la neumonía adquirida en el entorno hospitalario, claritromicina debe utilizarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

#### Infecciones de la piel y los tejidos blandos de gravedad leve a moderada

Estas infecciones son causadas generalmente por staphylococcus aureus y streptococcus pyogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En los casos en que no se pueden utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos como clindamicina, podrían ser el medicamento de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos únicamente desempeñan un papel en algunas infecciones de la piel y los tejidos blandos, como las causadas por corynebacterium minutissimum, acné vulgaris y erisipela, y en situaciones en las que no se puede utilizar tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad agudas graves, como anafilaxia, y reacciones adversas cutáneas graves (racg) (por ejemplo, pustulosis exantemática aguda generalizada (peag), síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con claritromicina e iniciarse urgentemente un tratamiento apropiado.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento

Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra simultáneamente con medicamentos que inducen la enzima citocromo cyp3a4.

También se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros medicamentos macrólidos, lincomicina y clindamicina.

#### Inhibidores de la hmg-coa reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha reportado rabdomiólisis en pacientes que toman claritromicina y estatinas. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. En situaciones donde no se puede evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de cyp3a (por ejemplo, fluvastatina).

#### Hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede producir hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Anticoagulantes orales

Existe el riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos en el índice internacional normalizado (íin) y el tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina concomitantemente con warfarina. El íin y el tiempo de protrombina deben controlarse frecuentemente mientras los pacientes reciben claritromicina y anticoagulantes orales de manera simultánea.

#### Excipientes

Claritromicina gránulos para suspensión oral (suspensión pediátrica) contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Cuando se prescriba a pacientes diabéticos, se debe tener en cuenta el contenido de sacarosa. Claritromicina tabletas de liberación modificada y claritromicina tabletas de liberación prolongada contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Claritromicina tabletas de liberación modificada contiene 15,3 mg de sodio por tableta. Si los pacientes reciben dos tabletas de liberación modificada una vez al día, se debe considerar la cantidad de sodio resultante (en total 30,6 mg por dosis) para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

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

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor CCDS000046 Versión 9

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

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor CCDS000046 Versión 9
- Dosificación

#### DOSIFICACIÓN

##### Pacientes Pediátricos Menores de 12 Años:

Se han realizado ensayos clínicos utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben utilizar la suspensión pediátrica de claritromicina (gránulos para suspensión oral).

La dosis diaria recomendada de la suspensión pediátrica de claritromicina (125 mg/5 ml o 250 mg/5 ml) en niños es 7,5 mg/kg dos veces al día, hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día para infecciones no micobacterianas. La duración habitual del tratamiento es 5 a 10 días, dependiendo del patógeno involucrado y la gravedad de la condición. La suspensión preparada puede tomarse con o sin comidas, y se puede tomar con leche.

La siguiente tabla incluye recomendaciones para determinar la dosis, con base en el peso del niño y la concentración de la suspensión (125 mg/5 ml o 250 mg/5 ml).

RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS Con Base en el Peso Corporal			
Peso*		Dosis de 7,5 mg/kg en ml Dos Veces al Día	
Kg	Lb	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
8 a 11	18 a 25	2,5 ml	1,25 ml
12 a 19	26 a 43	5 ml	2,5 ml
20 a 29	44 a 64	7,5 ml	3,75 ml
30 a 40	65 a 88	10 ml	5 ml

\* En niños de peso < 8 kg o < 18 lb se debe determinar la dosis por kg o por lb (aproximadamente 7,5 mg/kg dos veces al día o 3,4 mg/lb dos veces al día).

### Dosis en Pacientes con Infecciones Micobacterianas

En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), la dosis recomendada es 7,5 a 15 mg/kg de claritromicina dos veces al día, sin exceder la dosis máxima de 500 mg dos veces al día.

El tratamiento con claritromicina debe continuar siempre y cuando se demuestre un beneficio clínico.

La adición de otros medicamentos antimicobacterianos podría ser beneficiosa.

RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIONES MICOBACTERIANAS Con Base en el Peso Corporal					
Peso*		Dosis en ml Dos Veces al Día (CLARITROMICINA 125 mg/5 ml)		Dosis en ml Dos Veces al Día (CLARITROMICINA 250 mg/5 ml)	
Kg	Lb	7,5 mg/kg dos veces al día	15 mg/kg dos veces al día	7,5 mg/kg dos veces al día	15 mg/kg dos veces al día
8 a 11	18 a 25	2,5 ml	5 ml	1,25 ml	2,5 ml
12 a 19	26 a 43	5 ml	10 ml	2,5 ml	5 ml
20 a 29	44 a 64	7,5 ml	15 ml	3,75 ml	7,5 ml
30 a 40	65 a 88	10 ml	20 ml	5 ml	10 ml

\* En niños de peso < 8 kg (< 18 lb) se debe determinar la dosis por kg o por lb (7,5 a 15 mg/kg dos veces al día o 3,4 a 6,8 mg/lb dos veces al día).

### Insuficiencia Renal

En niños con depuración de creatinina menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, hasta 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. La administración no debe continuar durante más de 14 días en estos pacientes.

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

#### 3.1.9.5 ICLUSIG® 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20129443  
 Radicado : 20231042150  
 Fecha : 22/02/2023  
 Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Cada tableta recubierta contiene ponatinib clorhidrato 16.03 mg equivalentes a ponatinib base 15 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Ponatinib está indicado en pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (Imc) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación t315i
- leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo (Ila ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación t315i

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar iclusig si:

- padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal.
- tiene antecedentes de alcoholismo
- ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo qt
- tiene la tensión arterial alta
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- tuvo o puede ahora tener una infección por hepatitis b. Lo anterior se debe a que iclusig puede ocasionar la reactivación del virus de la hepatitis b, el cual puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán monitoreados cuidadosamente por su médico en búsqueda de síntomas de infección antes de iniciar el tratamiento.

Se deben realizar:

- evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- un análisis de sangre completo esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.

- pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

#### Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

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 4.0 de diciembre 2022 allegada mediante radicado No. 20231042150
- Información para prescribir Versión 4.0 de diciembre 2022 allegada mediante radicado No. 20231042150

#### Nueva dosificación

##### Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de tabletas de 15 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales.

Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de lclusig a 15 mg en pacientes con LMC -FC que han logrado una respuesta citogenética importante, teniendo en cuenta los siguientes factores en la

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una pauta tolerada de 30 o 45 mg, administrada una vez al día y por vía oral.

#### Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas con película de 15 mg.

#### Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ( $\text{RAN}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) y trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ) no relacionadas con leucemia, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

$\text{RAN}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/\text{l}$	<b>Primer episodio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un <math>\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ul>
	<b>Reaparición con 45 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un <math>\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ul>
	<b>Reaparición con 30 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un <math>\text{RAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ul>
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

#### Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

## Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSN*) sin síntomas	<p>Episodio con 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Episodio con 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Episodio con 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe considerar la suspensión de Iclusig</li> </ul>
Pancreatitis de grado 3	<p>Episodio con 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> <p>Episodio con 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> <p>Episodio con 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe considerar la suspensión de Iclusig</li> </ul>
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSN = límite superior de la normalidad del laboratorio.	

## Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática

<p>Elevación de transaminasa hepática &gt; 3 x LSN*</p> <p>Grado 2 persistente (más de 7 días)</p> <p>Grado 3 o superior</p>	<p>Episodio con 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática</li> <li>Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (&lt; 3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento</li> </ul> <p>Episodio con 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento</li> </ul> <p>Episodio con 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender Iclusig</li> </ul>
Elevación de AST o ALT ≥ 3 x LSN junto con elevación de bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina < 2 x LSN	Se debe suspender Iclusig

\*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

#### Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad  $\geq 65$  años. En comparación con los pacientes  $< 65$  años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 50$  ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $< 50$  ml/min o nefropatía terminal.

#### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Iclusig está indicado para uso oral. las tabletas deben tragarse enteras. Los pacientes no deben aplastar ni disolver las tabletas. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos.

Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Reacciones adversas importantes

#### Mielosupresión

Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del National Cancer Institute de grado 3 o 4). La mayoría de los pacientes con disminución de recuento de plaqueta de grado 3 o 4, anemia o neutropenia, desarrollaron mielosupresión dentro de los tres primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB)/LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis.

#### Oclusión arterial

Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis.

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 4.8), se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluidas reacciones graves. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 días respectivamente.

No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular.

Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo.

#### Tromboembolismo venoso

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 4.8) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso, incluidas reacciones graves.

Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig.

En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia).

#### Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

#### Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos

vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

#### Pancreatitis y lipasa sérica

Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver sección 4.2). Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los

pacientes con hipertrigliceridemia severa o muy severa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis.

#### Hepatotoxicidad

Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

#### Hemorragias

Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig.

El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Interacciones con fármacos

Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A.

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes.

### Prolongación del intervalo QT

La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

#### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver sección 4.2).

#### Lactosa

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

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedar embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

#### Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Iclusig solo se debe utilizar durante el embarazo si es

claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Iclusig.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardiaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2%), infección urinaria (2%) y aumento de la lipasa (2%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE con un seguimiento mínimo de 64 meses, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.



Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA, 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+.

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de duración del seguimiento de 31,1 meses, se produjeron, en conjunto, reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes de la cohorte de 45 mg.

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ expuestos a ponatinib en el ensayo fase 2 PACE. Ver la sección 5.1 para más información sobre las principales características de los participantes del ensayo. Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se indican en la Tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespalmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
	No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
	Raros	paniculitis (incluido el eritema nudoso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

\* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Oclusión vascular

Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios tromboticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), con un seguimiento mínimo de 64 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente, en el ensayo PACE. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes.

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 31,1 meses, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y de vasculares periféricos fue de 295, 379 y 23 días, respectivamente, en el ensayo OPTIC. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes del ensayo OPTIC (cohorte de 45 mg).

#### Mielosupresión

La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielosupresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una).

#### Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

Tabla 5 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4\* en  $\geq 2\%$  de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N = 449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo



Prueba analítica	Todos los pacientes (N = 449) (%)	LMC FC (N = 270) (%)	LMC FA (N = 85) (%)	LMC FB/LLA P h+ (N = 94) (%)
<b>Hematología</b>				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
<b>Bioquímica</b>				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	< 1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Disminución del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. *Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.				

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia Pint-Pharma S.A.S a través del correo electrónico: [pv.co@pintpharma.com](mailto:pv.co@pintpharma.com), así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, precauciones o advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e información para prescribir versiones 4.0 de diciembre de 2022 allegados mediante radicado No. 20231042150, para el producto ICLUSIG® 15 mg tabletas recubiertas, principio activo ponatinib, en las indicaciones: Ponatinib está indicado en pacientes adultos con: - leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I. - leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

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

#### Nueva dosificación

##### Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de tabletas de 15 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales.

Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LMC -FC que han logrado una respuesta citogenética importante, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya

desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una pauta tolerada de 30 o 45 mg, administrada una vez al día y por vía oral.

### Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de tabletas recubiertas con película de 15 mg.

### Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ( $RAN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) no relacionadas con leucemia, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

$RAN^* < 1,0 \times 10^9/l$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	Primer episodio: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un <math>RAN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
	Reaparición con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un <math>RAN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
	Reaparición con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un <math>RAN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> y plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

### Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

### Pancreatitis

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

**Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa**

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSN*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSN = límite superior de la normalidad del laboratorio.	

### Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 3.

**Tabla 3 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática**

Elevación de transaminasa hepática > 3 x LSN*	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Se debe suspender Iclusig
Grado 2 persistente (más de 7 días)	
Grado 3 o superior	
Elevación de AST o ALT ≥ 3 x LSN junto con elevación de bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina < 2 x LSN	Se debe suspender Iclusig

\*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

### **Pacientes de edad avanzada**

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad  $\geq 65$  años. En comparación con los pacientes  $< 65$  años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

### **Insuficiencia renal**

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 50$  ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $< 50$  ml/min o nefropatía terminal.

### **Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### **Forma de administración**

Iclusig está indicado para uso oral. las tabletas deben tragarse enteras. Los pacientes no deben aplastar ni disolver las tabletas. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos.

Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco.

### **Nuevas precauciones o advertencias**

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Reacciones adversas importantes**

#### **Mielosupresión**

Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología

común de acontecimientos adversos del National Cancer Institute de grado 3 o 4). La mayoría de los pacientes con disminución de recuento de plaqueta de grado 3 o 4, anemia o neutropenia, desarrollaron mielosupresión dentro de los tres primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB)/LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté



clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis.

### Oclusión arterial

Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis.

En el ensayo fase 2 PACE, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluidas reacciones graves. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 días respectivamente.

No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial. En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular.

Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio- riesgo.

### Tromboembolismo venoso

En el ensayo fase 2 PACE se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso, incluidas reacciones graves.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig.

En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia).

### Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

### Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

### Insuficiencia cardíaca congestiva

Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos

vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

### Pancreatitis y lipasa sérica

Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o

reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes. Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertrigliceridemia severa o muy severa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis.

### Hepatotoxicidad

Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

### Hemorragias

Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes.

### Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig.

El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR.

#### Interacciones con fármacos

Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A.

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes.

#### Prolongación del intervalo QT

La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo. Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal.

##### Lactosa

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

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedar embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

##### Embarazo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay datos suficientes sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Iclusig solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Iclusig.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo fase 2 PACE, las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardiaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2%), infección urinaria (2%) y aumento de la lipasa (2%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE con un seguimiento mínimo de 64 meses, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es



más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA, 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+.

En el ensayo fase 2 OPTIC, con una mediana de duración del seguimiento de 31,1 meses, se produjeron, en conjunto, reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes de la cohorte de 45 mg.

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ expuestos a ponatinib en el ensayo fase 2 PACE. Ver la sección 5.1 para más información sobre las principales características de los participantes del ensayo. Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se indican en la Tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespalmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
	No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, Petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
	Raros	paniculitis (incluido el eritema nudoso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

\* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Oclusión vascular

Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios tromboticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

En el ensayo fase 2 PACE, con un seguimiento mínimo de 64 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente, en el ensayo PACE. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el ensayo fase 2 OPTIC, con una mediana de seguimiento de 31,1 meses, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y de vasculares periféricos fue de 295, 379 y 23 días, respectivamente, en el ensayo OPTIC. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes del ensayo OPTIC (cohorte de 45 mg).

### **Mielosupresión**

La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielosupresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una).

### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

### **Reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

**Tabla 5 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4\* en  $\geq$  2% de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N = 449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo**



Prueba analítica	Todos los pacientes (N = 449) (%)	LMC FC (N = 270) (%)	LMC FA (N = 85) (%)	LMC FB/LLA P h+ (N = 94) (%)
<b>Hematología</b>				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
<b>Bioquímica</b>				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	< 1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Disminución del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. *Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.				

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia Pint-Pharma S.A.S a través del correo electrónico: [pv.co@pintpharma.com](mailto:pv.co@pintpharma.com), así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 4.0 de diciembre 2022 y la información para prescribir Versión 4.0 de diciembre 2022 allegados mediante radicado No. 20231042150.**

### **3.1.9.6 OROXIB® 90 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20095886  
Radicado : 20231046918  
Fecha : 27/02/2023  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene etoricoxib 90 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (oa) y de la artritis reumatoidea (ar). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (ea). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada. Insuficiencia cardíaca congestiva (nyha ii-iv). Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia). Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25g/l o puntuación de child-pugh =10). Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). Menores de 18 años de edad. Tercer trimestre de embarazo.

Advertencias: lactancia, insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores. Se recomienda 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.

#### Precauciones:

Efectos cardiovasculares: los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la cox-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente im y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos aines (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la cox-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ser tratados con etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa. Los inhibidores selectivos de la cox-2 no son sustitutos de la aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas. Efectos gastrointestinales. En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias); algunas de ellas tuvieron resultados mortales. Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con etoricoxib, en los resultados del programa medal se demuestra que en los pacientes tratados con etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con etoricoxib 60 mg o 90mg es significativamente menor que con diclofenaco 150mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectada por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con aines no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (pus) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro aine o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de pus, y, por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la cox-2 y los aines cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la cox-2 + ácido acetilsalicílico vs. Aines + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración. Efectos renales. Necrosis papilar renal, entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de aines. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal. se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con etoricoxib. retención de líquidos, edema e hipertensión como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardiaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aines), incluyendo etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardiaca. etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros aines e inhibidores selectivos de la cox-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Efectos hepáticos:** en los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (alt) y/o de la aspartato-aminotransferasa (ast) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la alt y la ast fue similar en los pacientes tratados con etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de alt o ast, fue similar. En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar etoricoxib.

**Reacciones cutáneas graves:** asociadas al uso de aines y de algunos inhibidores selectivos de la cox-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrosis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la cox-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

**General:** etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos del ciclo -oxigenasa. Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir etoricoxib vs. Los riesgos potenciales asociados.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El médico debe tener esto en cuenta al utilizar etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo:** no se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre

prematureo del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia: se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad: no se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la cox-2, en mujeres que intentan concebir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

**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
- Información para prescribir Versión 3, 07/07/2022 allegado mediante radicado No. 20231046918

Nueva dosificación

Posología y modo de uso:

Etoricoxib se administra por vía oral. Etoricoxib puede tomarse con o sin alimentos. Etoricoxib debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo:

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. Etoricoxib debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Artritis gotosa aguda:**

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

**Dismenorrea primaria:**

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

**Dolor dental post-operatorio:**

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

**Dolor ginecológico post-operatorio:**

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

- La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios.
- La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

**Edad avanzada, sexo, raza:**

No es necesario realizar ajuste de la dosis de Etoricoxib en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

**Insuficiencia hepática:**

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5- 6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no.

No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9), por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

**Insuficiencia renal:**

El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina de ≥30 mL/min).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica:

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV), enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia), disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh =10). Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min). Menores de 18 años de edad. Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS:

Lactancia. Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Se recomienda 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.

PRECAUCIONES:

Efectos gastrointestinales:

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias); algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con Etoricoxib, en los resultados del programa MEDAL se demuestra que en los pacientes tratados con Etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con Etoricoxib 60 mg o 90 mg es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con Etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (PUS) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de PUS, y, por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la COX-2 y los AINEs cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración.

#### Efectos cardiovasculares:

Los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben ser tratados con etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos de la aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas.

#### Efectos renales:

Necrosis papilar renal entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de AINEs. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de Etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con Etoricoxib.

#### Retención de líquidos, edema e hipertensión:

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con Etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee Etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo Etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardíaca.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar

atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

#### Efectos hepáticos:

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con Etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con Etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000 mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con Etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de Etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de ALT o AST, fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar Etoricoxib.

#### Reacciones cutáneas graves:

Asociadas al uso de AINEs y de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

#### General:

Etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa.

Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir Etoricoxib Vs. los riesgos potenciales asociados.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El Médico debe tener esto en cuenta al utilizar Etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo.

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

##### Precaución de excipientes:

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

#### Nuevas Reacciones Adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar



en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses.

En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

#### Tabla de reacciones adversas

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1):

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteítis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad; <sub>1</sub>	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock; <sub>2</sub>	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones; <sub>2</sub>	Poco frecuentes
	confusión; <sub>2</sub> , inquietud; <sub>2</sub>	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia; <sub>2</sub>	Frecuentes

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio,	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis,	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo,	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis,	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia,	Raras,
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria,	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción fija	Raras,

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	medicamentosa;	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal;	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia/fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinofosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

\*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes (=1/10), Frecuentes (=1/100 a <1/10), Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100), Raras (=1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

†La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Acoxel en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15.470).

β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada". § Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

## Nuevas Interacciones

### Interacciones Farmacodinámicas:

Anticoagulantes orales: En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de

protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetil salicílico:

En un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus:

Aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones Farmacocinéticas:

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Litio:

Los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato:

Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%.



Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

#### Anticonceptivos orales:

Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

#### Terapia hormonal sustitutiva (THS):

La administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- $\beta$ -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC<sub>0-24h</sub>) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

#### Prednisona/prednisolona:

En estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

#### Digoxina:

Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC<sub>0-24h</sub> plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C<sub>max</sub> de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

#### Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

#### Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib:

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo.

Ketoconazol:

Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Rifampicina:

La administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Voriconazol y Miconazol:

La administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Antiácidos:

Los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones en dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de la información para prescribir Versión 3, 07/07/2022 allegado mediante radicado No. 20231046918.**

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

### **Nueva dosificación**

**Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Posología y modo de uso:**

Etoricoxib se administra por vía oral. Etoricoxib puede tomarse con o sin alimentos. Etoricoxib debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

**Osteoartritis:**

La dosis recomendada es 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

**Artritis reumatoidea:**

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

**Espondilitis anquilosante:**

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

**Dolor Agudo:**

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. Etoricoxib debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo.

**Artritis gotosa aguda:**

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día hasta un máximo de 8 días.

**Dismenorrea primaria:**

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día hasta un máximo de 3 días.

**Dolor dental post-operatorio:**

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día hasta un máximo de 3 días.

**Dolor ginecológico post-operatorio:**

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día hasta un máximo de 3 días.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

- La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios.
- La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

- La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

**Edad avanzada, sexo, raza:**

No es necesario realizar ajuste de la dosis de Etoricoxib en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

**Insuficiencia hepática:**

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no.

No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9), por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

**Insuficiencia renal:**

El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina de ≥30 mL/min).

**Población pediátrica:**

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

**Nuevas contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES tales como: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV), enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia), disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh =10). Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min). Menores de 18 años de edad. Tercer trimestre de embarazo.

## Nuevas precauciones y advertencias

**Lactancia. Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Se recomienda 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.**

### **Efectos gastrointestinales:**

**En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias); algunas de ellas tuvieron resultados mortales.**

**Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con Etoricoxib, en los resultados del programa MEDAL se demuestra que en los pacientes tratados con Etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con Etoricoxib 60 mg o 90 mg es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopía fue menor en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopía fue bajo en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con Etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (PUS) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de PUS, y, por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.**

**Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINEs cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración.**

### **Efectos cardiovasculares:**

**Los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos tromboticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.**

**Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben ser tratados con etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos de la aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas.

#### **Efectos renales:**

Necrosis papilar renal entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de AINEs. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de Etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con Etoricoxib.

#### **Retención de líquidos, edema e hipertensión:**

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con Etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee Etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardiaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo Etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardiaca.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

#### **Efectos hepáticos:**

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato- aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con Etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con Etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000 mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con Etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de Etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de ALT o AST, fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar Etoricoxib.

**Reacciones cutáneas graves:**

**Asociadas al uso de AINEs y de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.**

**General:**

Etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa.

Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir Etoricoxib Vs. los riesgos potenciales asociados.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El Médico debe tener esto en cuenta al utilizar Etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo:**

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo.

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo

trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

#### Precaución de excipientes:

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

#### Nuevas Reacciones Adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses.

En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

#### Tabla de reacciones adversas

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1):

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteítis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad; <sub>1</sub>	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock; <sub>2</sub>	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones; <sub>2</sub>	Poco frecuentes
	confusión; <sub>2</sub> , inquietud; <sub>2</sub>	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia; <sub>2</sub>	Frecuentes

	fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia	Raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción fija	Raras

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



	medicamentosa;	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal;	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia/fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinofosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

\*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ( $=1/10$ ), Frecuentes ( $=1/100$  a  $<1/10$ ), Poco frecuentes ( $=1/1.000$  a  $<1/100$ ), Raras ( $=1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), Muy raras ( $<1/10.000$ ).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

†La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Acoxxel en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación ( $n=15.470$ ).

β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada". § Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

## Nuevas Interacciones

### Interacciones Farmacodinámicas:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Anticoagulantes orales:** En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

**Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II:**

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

**Ácido acetil salicílico:**

En un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

**Ciclosporina y tacrolimus:**

Aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

**Interacciones Farmacocinéticas:**

**El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos:**

**Litio:**

Los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

**Metotrexato:**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

#### **Anticonceptivos orales:**

Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

#### **Terapia hormonal sustitutiva (THS):**

La administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- $\beta$ -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC<sub>0-24h</sub>) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

#### **Prednisona/prednisolona:**

En estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

#### **Digoxina:**

Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC<sub>0-24h</sub> plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C<sub>max</sub> de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

#### **Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

**Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:**  
Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

**Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib:**  
La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

**Ketoconazol:**  
Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

**Rifampicina:**  
La administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

**Voriconazol y Miconazol:**  
La administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

**Antiácidos:**  
Los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

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

### 3.1.9.7 DORMEBEN® EZ 3 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20062102  
Radicado : 20231046991  
Fecha : 27/02/2023  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 3 mg de eszopiclona

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:  
Hipnótico.

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad a la eszopiclona o a los excipientes de la tableta, embarazo, lactancia y menores de 18 años; miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítase el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC. Precauciones: úsese con precaución en pacientes geriátricos; su uso no debe exceder de 3 semanas. Efectos depresores del sistema nervioso central: eszopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora. El riesgo aumenta con la dosis, los pacientes que consumen dosis de 3 mg no deben conducir ni realizar actividades que requieren alerta mental completa durante la mañana después de su consumo.

Advertencias y precauciones: puede producir somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de caídas.

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
- Información para prescribir versión 02, 15/03/2021 allegado mediante el radicado No. 20231046991

Nueva dosificación

Administración por vía oral.

- La dosis inicial recomendada es de 1 mg, antes de acostarse. Se puede aumentar la dosis, si está indicado clínicamente, hasta un máximo de 3 mg.
- En pacientes geriátricos la dosis no debe exceder 2 mg.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- En pacientes con insuficiencia hepática grave, o se encuentren tomando un inhibidor potente del CYP3A4 la dosis no debe superar los 2 mg.

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Eszopiclona o a los excipientes del producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años; miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### ADVERTENCIAS:

Efectos depresores del sistema nervioso central: Eszopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora. El riesgo aumenta con la dosis, los pacientes que consumen dosis de 3mg no deben conducir ni realizar actividades que requieren alerta mental completa durante la mañana después de su consumo.

##### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de caídas.

##### PRECAUCIONES:

Úsese con precaución en pacientes geriátricos; su uso no debe exceder de 3 semanas.

##### Embarazo:

Categoría C en la FDA.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La Eszopiclona debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

Precaución sobre excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Nuevas Reacciones Adversas

Las principales reacciones adversas incluyen sabor o gusto desagradable, resequead oral, dispepsia, cefalea, somnolencia, mareo y náuseas.

Algunas de las reacciones adversas son dosis dependiente, por ello es importante utilizar la mínima dosis posible efectiva, especialmente en los adultos mayores.

Se han reportado cambios anormales en el pensamiento y el comportamiento (por ejemplo, agresión, agitación, alucinaciones y despersonalización) y puede requerir la interrupción de la

terapia. Puede presentarse empeoramiento de depresión, incluidos los pensamientos suicidas y suicidios.

**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:

#### **Nueva dosificación**

##### **Administración por vía oral.**

- La dosis inicial recomendada es de 1 mg, antes de acostarse. Se puede aumentar la dosis, si está indicado clínicamente, hasta un máximo de 3 mg.
- En pacientes geriátricos la dosis no debe exceder 2 mg.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave, o se encuentren tomando un inhibidor potente del CYP3A4 la dosis no debe superar los 2 mg.

#### **Nuevas contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la Eszopiclona o a los excipientes del producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años; miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, personas que requieran ánimo vigilante, evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC.

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

**Efectos depresores del sistema nervioso central:** Eszopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora. El riesgo aumenta con la dosis, los pacientes que consumen dosis de 3mg no deben conducir ni realizar actividades que requieren alerta mental completa durante la mañana después de su consumo.

Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de caídas.

Úsese con precaución en pacientes geriátricos; su uso no debe exceder de 3 semanas.

##### **Embarazo:**

**Categoría C en la FDA.**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La Eszopiclona debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

##### **Lactancia:**

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

**Precaución sobre excipientes:** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Nuevas Reacciones Adversas

Las principales reacciones adversas incluyen sabor o gusto desagradable, resequead oral, dispepsia, cefalea, somnolencia, mareo y náuseas.

Algunas de las reacciones adversas son dosis dependiente, por ello es importante utilizar la mínima dosis posible efectiva, especialmente en los adultos mayores.

Se han reportado cambios anormales en el pensamiento y el comportamiento (por ejemplo, agresión, agitación, alucinaciones y despersonalización) y puede requerir la interrupción de la terapia. Puede presentarse empeoramiento de depresión, incluidos los pensamientos suicidas y suicidios.

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

### 3.1.9.8 DYNASTAT® 40 MG POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20076236  
Radicado : 20211232227 / 20231021216 / 20231048929  
Fecha : 28/02/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene parecoxib sódico 42,36 mg equivalente a parecoxib base 40 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones

Parecoxib está indicado en el manejo a corto plazo del dolor agudo posoperatorio en adultos.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto. pacientes que han demostrado reacciones alérgicas a las sulfonamidas. pacientes que han experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, asma, urticaria u otras reacciones alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroides (aines), incluyendo inhibidores específicos de ciclooxigenasa-2 (cox-2). parecoxib está contraindicado para el tratamiento de dolores postoperatorios inmediatamente después de cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (cabg) y no debe utilizarse en este entorno. insuficiencia hepática severa. úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o antecedentes de enfermedad ácido péptica. insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. arteriopatía periférica, hipertensión y/o disfunción ventricular izquierda. enfermedad cerebrovascular. tercer trimestre del embarazo y lactancia.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022008641 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEM numeral 3.1.9.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir basada en CDSv16.0 +17.0 05Jul2021\_v2.0. allegada mediante radicado No. 20231048929

### Nueva dosificación

#### Posología y método de administración.

Parecoxib puede administrarse IV o IM como una sola dosis o dosis múltiples de manera regular o según se requiera. La dosis máxima es 80 mg diario. Después del inicio del tratamiento, debe ajustarse la dosis con base en la respuesta del paciente. Los estudios clínicos con parecoxib fueron realizados utilizando 7 días de tratamiento. Parecoxib está indicado únicamente en pacientes con necesidad de tratamiento parenteral y en pacientes en quienes no puede obtenerse beneficio similar con un tratamiento oral alterno. Se recomienda que los pacientes cambien a un tratamiento oral alterno tan pronto como sea clínicamente indicado.

Debido a que el riesgo cardiovascular (CV) de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) puede aumentar con la dosis y duración de la exposición, deberá emplearse la duración más corta posible y la dosis diaria eficaz más baja. Sin embargo, aún no se ha evaluado la relevancia de estos hallazgos para la utilización a corto plazo de parecoxib en entornos postoperatorios. Los pacientes diagnosticados con hiperlipidemia y/o diabetes y/o aquellos que son fumadores deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja y la duración máxima del tratamiento para estos pacientes no debe exceder los 7 días.

- Reducción del Dolor Postoperatorio: La dosis recomendada es 40 mg administrada vía IV o IM (pero preferiblemente IV), sin exceder los 80 mg/día. Podría requerirse dosis adicionales con parecoxib postoperatoriamente para obtener el efecto analgésico adecuado.
- Utilización Concomitante con Analgésicos Opioides: Los analgésicos opioides pueden utilizarse concurrentemente con parecoxib, a las dosis descritas anteriormente. En ensayos clínicos, el requerimiento diario de opioides fue significativamente reducido (20-40%) cuando se coadministraban con parecoxib. El efecto óptimo se logra cuando parecoxib se administra antes de los opioides. En todas las evaluaciones clínicas parecoxib fue administrado a intervalos fijos mientras los opioides se administraban según necesidad (PRN).

**Ancianos:** Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis. Sin embargo, en pacientes adultos mayores que pesan menos de 50 kg, se aconseja reducir la dosis inicial de parecoxib en 50%. La dosis diaria máxima debe reducirse a 40 mg en pacientes adultos mayores que pesan menos de 50 kg.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Insuficiencia Hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Parecoxib debe introducirse con precaución y a la mitad de la dosis habitual recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) y la dosis diaria máxima debe reducirse a 40 mg.

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la utilización de parecoxib en estos pacientes.

**Insuficiencia Renal:** En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/minuto) o en pacientes predispuestos a retener líquidos, parecoxib debe iniciarse con la dosis más baja recomendada y controlar estrictamente la función renal.

**Coadministración con fluconazol:** Cuando parecoxib se coadministra con fluconazol, debe utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib.

**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

#### Nuevas Precauciones o advertencias

**Administración por vías diferentes a IV o IM.**

Los modos diferentes de administración a IV o IM (por ejemplo, intraarticular, intratecal) no se han estudiado y no deberán utilizarse.

#### Efectos Cardiovasculares.

Los inhibidores de COX-2, de los cuales parecoxib es uno de ellos, se han asociado con aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares o trombóticos cuando se toman por periodos prolongados. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgos CV corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa inicial incrementada. La magnitud exacta del riesgo asociado con una sola dosis no se ha determinado, ni la duración exacta del tratamiento asociado con el aumento del riesgo. Dos estudios separados, en cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG), mostraron que los pacientes que estaban recibiendo parecoxib durante un mínimo de 3 días seguidos por valdecoxib oral (el metabolito activo de parecoxib) durante 7 a 14 días, tuvieron aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (por ejemplo, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) comparados con los que estaban recibiendo placebo (ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas). Parecoxib por tanto está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio inmediatamente después de cirugía CABG.

#### Efectos Gastrointestinales (GI).

Se han presentado perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (GI) superiores en pacientes tratados con parecoxib. La mayoría de los pacientes en riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, o pacientes con historia o enfermedad activa, como ulceraciones, sangrados o condiciones inflamatorias; o pacientes a los que se les administra concomitantemente aspirina. Los AINEs se asocian con el incremento de complicaciones GI cuando son coadministrados con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros medicamentos



antiplaquetarios, otros AINES o pacientes que ingieren alcohol, sin embargo, no hay datos clínicos específicos de parecoxib.

#### Efectos sobre la Piel.

Valdecoxib, el metabolito activo de parecoxib, contiene un metabolito sulfonamida y los pacientes con antecedentes conocidos de alergia a la sulfonamida pueden estar en mayor riesgo de reacciones cutáneas. Los pacientes sin antecedentes de alergia a la sulfonamida pueden también estar en riesgo de reacciones cutáneas serias.

Las reacciones cutáneas serias, incluido el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado en la vigilancia poscomercialización en pacientes que estaban recibiendo parecoxib. Además, se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que estaban recibiendo valdecoxib. Se han reportado con valdecoxib muertes debidas al síndrome de Stevens-Johnson y a necrólisis epidérmica tóxica y este potencial riesgo no puede descartarse con parecoxib. Puede ocurrir reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (síndrome DRESS) con la exposición a parecoxib basado en otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estos eventos al inicio del ciclo de tratamiento, con aparición del evento en la mayoría de los casos en las primeras dos semanas de tratamiento. Parecoxib debe interrumpirse ante la primera aparición de salpullido cutáneo, lesiones mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Se han reportado reacciones cutáneas serias con otros inhibidores COX-2 durante la experiencia post-comercialización. La tasa de estos eventos parece ser mayor para valdecoxib en comparación con otros inhibidores COX-2.

#### Reacciones Anafilactoides.

Se han reportado reacciones anafilactoides (reacciones anafilácticas y angioedema) en la fase post-comercialización con valdecoxib y parecoxib (ver sección 4.8 Eventos Adversos - Vigilancia Post-comercialización). Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes de reacciones alérgicas a las sulfonamidas.

#### Hipotensión Severa.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de hipotensión severa poco tiempo después de la administración de parecoxib. Algunos de estos casos han ocurrido sin signos de anafilaxia. El médico debe estar preparado para tratar la hipotensión severa.

#### Uso con Anticoagulantes Orales.

La administración concomitante de los AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado. Los anticoagulantes orales incluyen anticoagulantes orales nuevos (p. ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) y de tipo warfarina/cumarina.

La coadministración de parecoxib con warfarina causó un pequeño aumento en el ABC (área bajo la curva) de warfarina y también en el tiempo de protrombina (medido mediante la Razón Internacional Normalizada [RIN]). Aunque los valores de RIN aumentaron levemente con la coadministración de parecoxib, la variabilidad interdía en los valores de RIN individuales aumentó. En pacientes que están recibiendo warfarina o medicamentos similares debe controlarse la actividad anticoagulante, especialmente durante los primeros días después del inicio de parecoxib, debido a que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Hipertensión.

Como ocurre con todos los AINEs, parecoxib puede conllevar aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de ellas puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido parecoxib, deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe controlarse estrictamente durante el inicio del tratamiento con parecoxib y durante el transcurso del tratamiento.

#### Retención de Líquidos y Edema.

Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina, la retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib. Por lo tanto, parecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos o empeoren debido a la retención de líquidos, incluidos los pacientes que están con tratamiento diurético o que por alguna razón están en riesgo de hipovolemia.

#### Efectos Renales.

En pacientes que estaban recibiendo parecoxib se ha reportado insuficiencia renal aguda en la vigilancia post-comercialización (ver sección 4.8 Efectos Indeseables). La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben parecoxib (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Debe tenerse precaución cuando se inicia tratamiento en pacientes con deshidratación. Se aconseja primero rehidratar a los pacientes y posteriormente iniciar el tratamiento con parecoxib.

#### Efectos Hepáticos.

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la utilización de parecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Parecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) e iniciar a la dosis más baja recomendada (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática o en quienes se presente una prueba de función hepática anormal, deben controlarse cuidadosamente con relación al posible desarrollo de reacción hepática más severa bajo tratamiento con parecoxib.

#### Generalidades.

Mediante la reducción de la inflamación, parecoxib puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, como la fiebre, en la detección de infecciones. Deberá evitarse la utilización concomitante de parecoxib con otros AINEs no específicos.

#### Nuevas interacciones

#### Generalidades.

Los estudios de interacciones medicamentosas se realizaron con parecoxib o el metabolito activo (valdecoxib).

En humanos, parecoxib tiene metabolismo hepático extenso que incluye las isoenzimas de P450 3A4 y 2C9 y las vías no dependientes de P450 (es decir, la glucuronidación). La administración

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

concomitante de parecoxib con inhibidores de 3A4 y 2C9 de CYP puede producir aumento del ABC de parecoxib.

Medicamento Específicos.

Interacción de parecoxib con warfarina o medicamentos similares.

Fluconazol y ketoconazol: La coadministración de fluconazol, un inhibidor de CYP2C9 y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, aumentó el ABC de valdecoxib en 62% y 38%, respectivamente. Cuando parecoxib se coadministra con fluconazol, deberá utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib. No es necesario ningún ajuste de la dosis cuando parecoxib se coadministra con ketoconazol.

Antihipertensivos incluidos inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos: La inhibición de prostaglandinas puede inhibir el efecto de los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos. Esta interacción debe considerarse en pacientes que están recibiendo parecoxib concomitantemente con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos.

En pacientes adultos mayores, con disminución de la volemia (incluidos los que están bajo tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, con inhibidores ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, puede conllevar al deterioro de la función renal, incluso a una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá evaluarse la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente en adelante.

Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y las tiazidas mediante inhibición de la síntesis renal de la prostaglandina.

Ciclosporina: Dado su efecto en las prostaglandinas renales, los AINE pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con la ciclosporina.

Metotrexato: Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacocinética con valdecoxib y metotrexato y no se observaron interacciones clínicamente importantes. No obstante, se aconseja tener precaución cuando se administre metotrexato de manera concurrente con AINEs, dado que la administración de AINEs puede ocasionar un aumento de los niveles de metotrexato en plasma.

Litio: Valdecoxib produjo disminuciones significativas en la depuración sérica (25%) y la depuración renal (30%) de litio, resultando en un ABC sérico 34% mayor en comparación con el litio solo. En pacientes que están recibiendo litio deberán controlarse estrictamente las concentraciones séricas de litio cuando se inicie o cambie el tratamiento con parecoxib.

Otras: Se realizaron estudios de interacción entre parecoxib y midazolam IV o vía oral, heparina, propofol, fentanil y alfentanil. Estudios de interacción también fueron realizados entre valdecoxib y glibenclamida (gliburida), anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona), fenitoína, omeprazol y diazepam. No se observaron interacciones clínicamente importantes en estos estudios.

Parecoxib puede coadministrarse con analgésicos opioides. En ensayos clínicos, el requisito diario de opioides a demanda se redujo significativamente cuando se coadministraban con parecoxib.

No se han realizado estudios formales de interacción con parecoxib y anestésicos por inhalación, como óxido nitroso e isoflurano; sin embargo, no se observaron evidencias de interacciones medicamentosas en los estudios clínicos.

Parecoxib no interfiere con el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis. Debido a su falta de efecto sobre las plaquetas, parecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2022, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que debe mantenerse la advertencia de no utilizarlo el producto de la referencia más allá de tres días por los riesgos cardiovasculares que implican los inhibidores de COX-2. Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### **Posología y forma de administración**

- **Posología**
  - La dosis recomendada es de 40 mg administrada por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM), seguida por otra dosis de 20 mg ó 40 mg cada 6-12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg/día.
  - Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, deben utilizarse durante el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz diaria. Hay una experiencia clínica limitada con parecoxib (Dynastat®) en tratamientos superiores a tres días
- **Uso concomitante con analgésicos opioides**
  - Los analgésicos opioides se pueden usar simultáneamente con parecoxib (Dynastat®), de acuerdo a las pautas descritas en el párrafo anterior. Parecoxib (Dynastat®) se administró a intervalos de tiempo fijos en todas las evaluaciones clínicas, mientras que los opioides se administraron en base a las necesidades.
- **Personas de edad avanzada**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en este grupo etario (>65 años). Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con un peso corporal inferior a 50 kg, se debe iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual recomendada de parecoxib (Dynastat®) y reducir la dosis diaria máxima a 40 mg.
- **Insuficiencia hepática**
  - No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación  $\geq 10$  en la escala Child-Pugh), por tanto, su uso en estos pacientes está contraindicado
  - Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la escala Child-Pugh). Se debe introducir parecoxib (Dynastat®) con precaución y a la mitad de la dosis habitual recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), y la dosis diaria máxima debe reducirse a 40 mg.
- **Insuficiencia renal**
  - En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y en pacientes que puedan estar predispuestos a una retención de líquidos, el tratamiento con parecoxib (Dynastat®) se debe iniciar con la dosis mínima recomendada (20 mg) y la función renal debe vigilarse estrechamente. Basándose en la farmacocinética, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min).
- **Población pediátrica**
  - No se ha establecido la seguridad y eficacia de parecoxib (Dynastat®) en niños con edad inferior a 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, parecoxib (Dynastat®) no se recomienda en estos pacientes.

#### Nuevas Precauciones o advertencias

#### Administración por vías diferentes a IV o IM.

Los modos diferentes de administración a IV o IM (por ejemplo, intraarticular, intratecal) no se han estudiado y no deberán utilizarse.

#### Efectos Cardiovasculares.

Los inhibidores de COX-2, de los cuales parecoxib (Dynastat®) es uno de ellos, se han asociado con aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares o trombóticos cuando se toman por periodos prolongados. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgos CV corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa inicial incrementada. La magnitud exacta del riesgo asociado con una sola dosis no se ha determinado, ni la duración exacta del tratamiento asociado con el aumento del riesgo.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Dos estudios separados, en cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG), mostraron que los pacientes que estaban recibiendo parecoxib (Dynastat®) durante un mínimo de 3 días seguidos por valdecoxib oral (el metabolito activo de parecoxib) durante 7 a 14 días, tuvieron aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (por ejemplo, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) comparados con los que estaban recibiendo placebo (ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas). Parecoxib (Dynastat®) por tanto está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio inmediatamente después de cirugía CABG.

#### **Efectos Gastrointestinales (GI).**

Se han presentado perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (GI) superiores en pacientes tratados con parecoxib (Dynastat®). La mayoría de los pacientes en riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, o pacientes con historia o enfermedad activa, como ulceraciones, sangrados o condiciones inflamatorias; o pacientes a los que se les administra concomitantemente aspirina. Los AINEs se asocian con el incremento de complicaciones GI cuando son coadministrados con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros medicamentos antiplaquetarios, otros AINES o pacientes que ingieren alcohol, sin embargo, no hay datos clínicos específicos de parecoxib (Dynastat®).

#### **Efectos sobre la Piel.**

Valdecoxib, el metabolito activo de parecoxib, contiene un metabolito sulfonamida y los pacientes con antecedentes conocidos de alergia a la sulfonamida pueden estar en mayor riesgo de reacciones cutáneas. Los pacientes sin antecedentes de alergia a la sulfonamida pueden también estar en riesgo de reacciones cutáneas serias.

Las reacciones cutáneas serias, incluido el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado en la vigilancia poscomercialización en pacientes que estaban recibiendo parecoxib (Dynastat®). Además, se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que estaban recibiendo valdecoxib. Se han reportado con valdecoxib muertes debidas al síndrome de Stevens-Johnson y a necrólisis epidérmica tóxica y este potencial riesgo no puede descartarse con parecoxib (Dynastat®). Puede ocurrir reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (síndrome DRESS) con la exposición a parecoxib (Dynastat®) basado en otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estos eventos al inicio del ciclo de tratamiento, con aparición del evento en la mayoría de los casos en las primeras dos semanas de tratamiento. parecoxib (Dynastat®) debe interrumpirse ante la primera aparición de salpullido cutáneo, lesiones mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Se han reportado reacciones cutáneas serias con otros inhibidores COX-2 durante la experiencia post-comercialización. La tasa de estos eventos parece ser mayor para valdecoxib en comparación con otros inhibidores COX-2.

#### **Reacciones Anafilactoides.**

Se han reportado reacciones anafilactoides (reacciones anafilácticas y angioedema) en la fase post-comercialización con valdecoxib y parecoxib (Dynastat®) (ver sección Eventos

**Adversos - Vigilancia Post-comercialización).** Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes de reacciones alérgicas a las sulfonamidas.

#### **Hipotensión Severa.**

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de hipotensión severa poco tiempo después de la administración de parecoxib (Dynastat®). Algunos de estos casos han ocurrido sin signos de anafilaxia. El médico debe estar preparado para tratar la hipotensión severa.

#### **Uso con Anticoagulantes Orales.**

La administración concomitante de los AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado. Los anticoagulantes orales incluyen anticoagulantes orales nuevos (p. ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) y de tipo warfarina/cumarina.

La coadministración de parecoxib (Dynastat®) con warfarina causó un pequeño aumento en el ABC (área bajo la curva) de warfarina y también en el tiempo de protrombina (medido mediante la Razón Internacional Normalizada [RIN]). Aunque los valores de RIN aumentaron levemente con la coadministración de parecoxib (Dynastat®), la variabilidad interdía en los valores de RIN individuales aumentó. En pacientes que están recibiendo warfarina o medicamentos similares debe controlarse la actividad anticoagulante, especialmente durante los primeros días después del inicio de parecoxib (Dynastat®), debido a que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

#### **Hipertensión.**

Como ocurre con todos los AINEs, parecoxib (Dynastat®) puede conllevar aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de ellas puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido parecoxib (Dynastat®), deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe controlarse estrictamente durante el inicio del tratamiento con parecoxib (Dynastat®) y durante el transcurso del tratamiento.

#### **Retención de Líquidos y Edema.**

Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina, la retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib (Dynastat®). Por lo tanto, parecoxib (Dynastat®) debe utilizarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos o empeoren debido a la retención de líquidos, incluidos los pacientes que están con tratamiento diurético o que por alguna razón están en riesgo de hipovolemia.

#### **Efectos Renales.**

En pacientes que estaban recibiendo parecoxib (Dynastat®) se ha reportado insuficiencia renal aguda en la vigilancia post-comercialización. La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben parecoxib (Dynastat®) (ver sección Posología y método de administración).

Debe tenerse precaución cuando se inicia tratamiento en pacientes con deshidratación. Se aconseja primero rehidratar a los pacientes y posteriormente iniciar el tratamiento con parecoxib (Dynastat®).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Efectos Hepáticos.**

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la utilización de parecoxib (Dynastat®) en pacientes con insuficiencia hepática severa. Parecoxib (Dynastat®) debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) e iniciar a la dosis más baja recomendada (ver sección Posología y método de administración).

Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática o en quienes se presente una prueba de función hepática anormal, deben controlarse cuidadosamente con relación al posible desarrollo de reacción hepática más severa bajo tratamiento con parecoxib (Dynastat®).

### **Generalidades.**

Mediante la reducción de la inflamación, parecoxib (Dynastat®) puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, como la fiebre, en la detección de infecciones. Deberá evitarse la utilización concomitante de parecoxib (Dynastat®) con otros AINEs no específicos.

### **Nuevas interacciones**

#### **Generalidades.**

Los estudios de interacciones medicamentosas se realizaron con parecoxib (Dynastat®) o el metabolito activo (valdecoxib).

En humanos, parecoxib (Dynastat®) tiene metabolismo hepático extenso que incluye las isoenzimas de P450 3A4 y 2C9 y las vías no dependientes de P450 (es decir, la glucuronidación). La administración concomitante de parecoxib (Dynastat®) con inhibidores de 3A4 y 2C9 de CYP puede producir aumento del ABC de parecoxib (Dynastat®).

#### **Medicamento Específicos.**

**Interacción de parecoxib (Dynastat®) con warfarina o medicamentos similares.**

**Fluconazol y ketoconazol:** La coadministración de fluconazol, un inhibidor de CYP2C9 y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, aumentó el ABC de valdecoxib en 62% y 38%, respectivamente. Cuando parecoxib (Dynastat®) se coadministra con fluconazol, deberá utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib (Dynastat®). No es necesario ningún ajuste de la dosis cuando parecoxib (Dynastat®) se coadministra con ketoconazol.

**Antihipertensivos incluidos inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos:** La inhibición de prostaglandinas puede inhibir el efecto de los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos. Esta interacción debe considerarse en pacientes que están recibiendo parecoxib (Dynastat®) concomitantemente con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos.

**En pacientes adultos mayores, con disminución de la volemia (incluidos los que están bajo tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, con inhibidores ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, puede conllevar al deterioro de la función renal, incluso a una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles.**

**Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá evaluarse la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente en adelante.**

**Diuréticos: Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y las tiazidas mediante inhibición de la síntesis renal de la prostaglandina.**

**Ciclosporina: Dado su efecto en las prostaglandinas renales, los AINE pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con la ciclosporina.**

**Metotrexato: Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacocinética con valdecoxib y metotrexato y no se observaron interacciones clínicamente importantes. No obstante, se aconseja tener precaución cuando se administre metotrexato de manera concurrente con AINEs, dado que la administración de AINEs puede ocasionar un aumento de los niveles de metotrexato en plasma.**

**Litio: Valdecoxib produjo disminuciones significativas en la depuración sérica (25%) y la depuración renal (30%) de litio, resultando en un ABC sérico 34% mayor en comparación con el litio solo. En pacientes que están recibiendo litio deberán controlarse estrictamente las concentraciones séricas de litio cuando se inicie o cambie el tratamiento con parecoxib (Dynastat®).**

**Otras: Se realizaron estudios de interacción entre parecoxib (Dynastat®) y midazolam IV o vía oral, heparina, propofol, fentanil y alfentanil. Estudios de interacción también fueron realizados entre valdecoxib y glibenclamida (gliburida), anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona), fenitoína, omeprazol y diazepam. No se observaron interacciones clínicamente importantes en estos estudios.**

**Parecoxib (Dynastat®) puede coadministrarse con analgésicos opioides. En ensayos clínicos, el requisito diario de opioides a demanda se redujo significativamente cuando se coadministraban con parecoxib (Dynastat®).**

**No se han realizado estudios formales de interacción con parecoxib (Dynastat®) y anestésicos por inhalación, como óxido nitroso e isoflurano; sin embargo, no se observaron evidencias de interacciones medicamentosas en los estudios clínicos.**

**Parecoxib (Dynastat®) no interfiere con el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis. Debido a su falta de efecto sobre las plaquetas, parecoxib (Dynastat®) no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.**

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

### **3.1.9.9 EPIDUO® FORTE**

Expediente : 20094014  
Radicado : 20231055746  
Fecha : 06/03/2023  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100g de gel contienen 0,30g de adapaleno, 2,5g de peróxido de benzoilo

Forma farmacéutica: gel tópico

Indicaciones:

Epiduo forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio.

Contraindicaciones:

- Embarazo y en mujeres que planean un embarazo
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 04 allegado mediante radicado No. 20231055746
- Información para prescribir 04 allegado mediante radicado No. 20231055746

Nueva dosificación

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Posología

EPIDUO FORTE debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné de la cara y tronco, una vez al día, sobre la piel limpia y seca.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en base al estado clínico en conjunto y a la respuesta terapéutica al tratamiento. Los primeros signos de mejoría clínica aparecen normalmente después de 1 a 4 semanas de tratamiento. Si no se observa mejoría después de 4 a 8 semanas de tratamiento, se deberá reevaluar la continuidad del mismo.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Una dosis más baja de EPIDUO está disponible (EPIDUO 0,1/2,5 % gel) y esta concentración se debe considerar en pacientes con acné vulgar moderado.

Cuando la cara completa presenta numerosas papulopústulas, se observa un incremento del beneficio clínico en los sujetos tratados con EPIDUO FORTE en comparación con la terapia de referencia (EPIDUO 0,1/2,5 % gel). El médico puede elegir entre las dos concentraciones, según el estado y la gravedad clínica del paciente.

#### Población anciana

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no han sido evaluadas en pacientes ancianos de 65 años y mayores.

#### Insuficiencia renal y hepática

Epiduo Forte no se ha estudiado en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Epiduo Forte no ha sido evaluado en niños menores de 12 años de edad.

#### Modo de Administración

Uso por vía cutánea solamente.

Se debe aplicar una fina película de EPIDUO FORTE sobre las áreas afectadas en la cara y/o el tronco una vez al día sobre la piel limpia. Aplicar una pequeña cantidad para cada área de la cara (por ejemplo, frente, mentón y mejillas), evitando los ojos y los labios.

Los pacientes deben ser informados que tendrán que lavarse las manos después de aplicar el medicamento.

Los cosméticos pueden aplicarse una vez que el gel EPIDUO FORTE, se haya secado.

En caso de irritación, se debe indicar al paciente que utilice productos hidratantes no comedogénicos según sea necesario, que utilice la medicación con menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos), suspender el uso de la medicación de forma temporal o interrumpir de manera definitiva el uso de la medicación.

#### Nuevas contraindicaciones

Embarazo y en mujeres que planean un embarazo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

EPIDUO FORTE no debe aplicarse sobre la piel dañada, ya sea piel lastimada (cortes o abrasiones), ni con quemaduras solares o piel eczematosa.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El medicamento no debe entrar en contacto con los ojos, labios, boca, fosas nasales o membranas mucosas. Si entrara en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua tibia.

Si se produce una reacción que indique sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, se deberá discontinuar el uso de EPIDUO FORTE.

Se debe evitar la exposición excesiva al sol o a las lámparas UV.

EPIDUO FORTE no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el cabello o géneros tejidos ya que puede producir blanqueamiento y decoloración.

El producto contiene propilenglicol (E1520) y puede provocar irritaciones cutáneas.

La eficacia y la seguridad de EPIDUO FORTE en pacientes con acné nodular grave o nódulo quístico grave no han sido estudiadas. Como los pacientes con acné nodular / nódulo quístico severo tienen un mayor riesgo de tener cicatrices permanentes secundarias a las lesiones de acné, el uso de EPIDUO FORTE en estos pacientes no se recomienda como monoterapia debido al riesgo de respuesta terapéutica insuficiente.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad,

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado a anomalías congénitas.

Generalmente se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en el prospecto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo:

Adapalene está contraindicado en el embarazo o en mujeres que planean quedar embarazadas.

Los estudios en animales por vía oral han demostrado toxicidad para reproducción con una alta exposición sistémica. Si el producto se usa accidentalmente durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe suspender el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con adapalene deben usar anticoncepción efectiva.

Lactancia:

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de adapalene.

No se esperan efectos en el lactante, puesto que la exposición sistémica al adapalene en mujeres en periodo de lactancia es insignificante.

Para evitar la exposición del lactante al adapalene, se debe evitar la aplicación de adapalene sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Fertilidad:

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con EPIDUO FORTE. Sin embargo, no se han encontrado efectos de adapaleno o peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en ratas en los estudios de reproducción. Ver Datos Preclínicos de Seguridad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de EPIDUO FORTE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

#### Nuevas Reacciones Adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 10% de los pacientes son susceptibles de presentar reacciones cutáneas adversas. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas normalmente al uso de EPIDUO FORTE incluyen reacciones leves a moderadas en el sitio de aplicación, como irritación cutánea principalmente caracterizadas por descamación, sequedad, eritema y quemazón/dolor punzante. Se recomienda usar un producto hidratante, reducir temporalmente la frecuencia de aplicación a días alternos, o interrumpir temporalmente hasta que su uso una vez al día pueda reanudarse.

Estas reacciones se producen normalmente al comienzo del tratamiento, y tienden a disminuir gradualmente con el paso del tiempo.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ), frecuencia indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y fueron comunicados con EPIDUO 0,3%/2,5%, gel en un estudio clínico en Fase 3 controlado con vehículo (ver Tabla 1).

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema palpebral
	Frecuencia indeterminada *	Edema palpebral
Trastorno del sistema inmunológico	Frecuencia indeterminada *	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuencia indeterminada *	Sensación de Opresión en la garganta Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón cutánea, irritación cutánea.
	Poco frecuente	Sequedad cutánea, prurito,

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		erupción.
	Frecuencia indeterminada *	Dermatitis alérgica de contacto, inflamación facial, dolor cutáneo (dolor punzante) y ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación**

\*Datos de vigilancia post-comercialización reportados desde el lanzamiento global de EPIDUO 0,1%/2,5%, gel, a partir de una población de tamaño desconocido.

\*\* La mayoría de los casos de "quemadura en el lugar de aplicación" fueron quemaduras superficiales pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron más frecuentes con EPIDUO 0,1/2,5 %, gel en relación al vehículo. En el estudio pivotal (ver sección 5.1), el 9.2 % de los sujetos en la población combinada tratada con EPIDUO FORTE tuvieron reacciones adversas relacionadas con la piel y el 3.7 % de la población tratada con EPIDUO 0,1/2,5 %, gel en relación con el grupo vehículo (2.9%).

Además de las anteriores, otras reacciones adversas fueron comunicadas con EPIDUO GEL, la combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoilo aprobada previamente:

-Ensayos clínicos:

Otras reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos con EPIDUO GEL son dermatitis irritativa de contacto (frecuente) y quemadura solar (poco frecuente).

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante la notificación de reacciones adversas después de que el medicamento ha sido aprobado ya que permite monitorear el equilibrio riesgo / beneficio del medicamento.

#### **SOBREDOSIS**

EPIDUO FORTE debe ser aplicado por vía cutánea sólo una vez al día.

La aplicación excesiva de EPIDUO FORTE puede producir una irritación grave. En este caso, debe interrumpirse su uso y esperar hasta que la piel se recupere.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas, o comunicarse con los centros de Toxicología:

Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962- 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción  
No se ha realizado ningún estudio de interacción con EPIDUO FORTE.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conoce interacción con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y simultáneamente con EPIDUO FORTE.

Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o medicamentos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir una irritación suplementaria con EPIDUO FORTE.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja (ver sección 5.2) y, por lo tanto, la interacción con medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo en la piel es baja y el principio activo se metaboliza completamente en ácido benzoico el cual se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto e información para prescribir 04 allegados mediante radicado No. 20231055746, para el producto EPIDUO® FORTE, principio activo adapaleno + peróxido de benzoilo, en las indicaciones: “Epiduo forte está indicado en el tratamiento cutáneo de las formas moderadas o graves del acné vulgar, como el acné inflamatorio”.

La Sala recomienda al interesado incluir y/o mantener los siguientes textos:

- En Modo de Administración mantener:

**El médico será el que determine la duración del tratamiento en cada caso individual, basándose en el estado clínico global del paciente, incluido el riesgo de formación de cicatrices y la respuesta clínica al tratamiento. La mejoría temprana de los síntomas aparece tras 1 a 4 semanas de tratamiento.**

- En Advertencias y precauciones especiales de empleo incluir:

**Epiduo Forte gel no debe utilizarse durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo adecuado.**

- En Lactancia incluir:

**No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en humanos tras la aplicación cutánea de este medicamento. Los datos farmacocinéticos disponibles en ratas han demostrado la excreción de adapaleno en la leche después de la administración oral o intravenosa de adapaleno.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**No puede excluirse un riesgo para el lactante.**

**Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar este medicamento, ponderando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.**

- **En Notificación de sospecha de reacciones adversas incluir:**

**El correo electrónico del área de farmacovigilancia donde se pueden realizar las notificaciones, así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).**

**La Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones e interacciones.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

**Embarazo y en mujeres que planean un embarazo.**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes**

#### **Nuevas Interacciones**

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**No se ha realizado ningún estudio de interacción con EPIDUO FORTE.**

**Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conoce interacción con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y simultáneamente con EPIDUO FORTE.**

**Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o medicamentos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir una irritación suplementaria con EPIDUO FORTE.**

**La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja y, por lo tanto, la interacción con medicamentos sistémicos es poco probable.**

**La penetración percutánea de peróxido de benzoilo en la piel es baja y el principio activo se metaboliza completamente en ácido benzoico el cual se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de ácido benzoico con medicamentos sistémicos.**

**Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.**

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

### 3.1.9.10 DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 MG / 25 ML SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20043047  
Radicado : 20231056053  
Fecha : 06/03/2023  
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:  
Cada ml contiene 2 mg de doxorubicina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Tratamiento de carcinoma transicional, sarcoma osteogénico, sarcoma de ewing, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma tiroideo, carcinoma gástrico, tumor de wilms, linfomas, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias malignas de pulmón y sangre.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: no utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la antraciclina. No administre a pacientes que han desarrollado mielosupresión o hepatopatía previamente con el uso de otros agentes antineoplásicos o con radioterapia ni en aquellos que han recibido tratamientos acumulativos máximos previos con doxorubicina u otra antraciclina ya que se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad. Así mismo la doxorubicina, se contraíndica durante el embarazo, lactancia, falla cardíaca, cardiopatía y depresión de la médula ósea.

Precauciones y advertencias: doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravesical. Hidrocloruro de doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antraciclinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento. Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- radiografías de los pulmones y el tórax, y ecg
- monitorización regular de la función cardíaca (fevi mediante, p. Ej., ecg, ucg y muga)
- inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa.
- análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, sgpt, sgot, ldh, bilirrubina, ácido úrico.

#### Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la ast, alt, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal. Control de la función ventricular izquierda.

Debe realizarse un análisis de la fevi mediante ecografía o gammagrafía cardíaca con el fin de optimizar el estado cardíaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

#### Acontecimientos tempranos (es decir, agudos):

La cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ecg, tales como cambios inespecíficos de la onda st-t. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo qrs más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la fevi basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardíaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

#### Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso):

En términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (fevi) y/o signos y síntomas de insuficiencia

cardíaca congestiva (icc), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La icc potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la fevi durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la fevi) incluye la ventriculografía isotópica (muga) o la ecocardiografía (eco). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ecg y, o bien un escáner muga o bien una eco, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la fevi mediante muga o eco, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar icc, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m<sup>2</sup>. A partir de entonces, el riesgo de desarrollar icc aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenosodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardíacas periódicas para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclinas o antracenosodionas sea aditiva.

### Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

Toxicidad hematológica doxorubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de Doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

#### Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclina (doxorubicina incluida). La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclina. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

#### Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical). La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1).

No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

#### Control de las concentraciones séricas de ácido úrico:

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico.

En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis.

#### Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética.

Nota: no debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

#### Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (dmsó) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm<sup>2</sup> de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de dmsó (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar dmsó en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

### Radioterapia

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup> no debe superarse, especialmente en este caso.

Infertilidad doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

### Tratamientos antineoplásicos:

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina.

### Vacunas:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas. Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Otros:

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal). Síndrome de lisis tumoral: doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral).

Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

Excipientes

Este medicamento contiene 0,15 mmol (3,5 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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 SmPc EXP/00/2020 allegado mediante 20231056053

Nueva dosificación

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Dosificación recomendada para Cáncer de seno adyuvante

La dosis recomendada de clorhidrato de doxorubicina es de 60 mg/m<sup>2</sup> administrada como un bolo intravenoso en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 21 días, en combinación con ciclofosfamida, por un total de cuatro ciclos.

Dosificación recomendada para otros tipos de cáncer

La dosificación recomendada de inyección de clorhidrato de doxorubicina cuando se utiliza como un agente único es de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> de forma intravenosa cada 21 días.

La dosificación recomendada de inyección de clorhidrato de doxorubicina, cuando se administra en combinación con otros medicamentos para quimioterapia, es de 40 a 75 mg/m<sup>2</sup> de forma intravenosa cada 21 a 28 días.

Considere el uso de la dosis inferior de inyección de clorhidrato de doxorubicina en el rango de dosis recomendado o intervalos más largos entre los ciclos para pacientes fuertemente tratados de forma previa, pacientes ancianos, o pacientes obesos.

Las dosis acumulativas superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> están asociadas con un incremento en el riesgo de cardiomiopatía.

Modificaciones de dosis

Deterioro cardiaco

Suspenda doxorubicina en pacientes que desarrollan signos o síntomas de cardiomiopatía.

Deterioro hepático

Clorhidrato de doxorubicina está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo (Child- Pugh Clase C o bilirrubina sérica > 5.0 mg/dL).

Disminuya la dosis de clorhidrato de doxorubicina en pacientes con concentraciones de bilirrubina total sérica elevada como sigue:

Concentración de bilirrubina en plasma (mg/dL)	Reducción de dosificación (%)
1.2 - 3.0	50
3.1 - 5.0	75
Mayor a 5.0 mg/dL	No inicie la inyección de clorhidrato de doxorubicina. Suspenda la inyección de clorhidrato de doxorubicina.

Dilución de la Inyección de clorhidrato de doxorubicina

Acta No. 20 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Diluya la solución de clorhidrato de doxorubicina en inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP o inyección de dextrosa al 5 %, USP.

Proteja de la luz a continuación de la preparación hasta la conclusión de la infusión.

#### Administración

Inspeccione visualmente los medicamentos parenterales en cuanto a material particulado y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Descarte si la solución cambia de color, está turbia o contiene material particulado.

#### Administración por inyección intravenosa

- Administre clorhidrato de doxorubicina como una inyección intravenosa por medio de una línea intravenosa central o una línea venosa periférica segura y de libre flujo que contenga inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, inyección de cloruro de sodio al 0.45 %, USP, o inyección de dextrosa al 5%, USP.
- Administre clorhidrato de doxorubicina de forma intravenosa durante 3 a 10 minutos. Disminuya la tasa de administración de clorhidrato de doxorubicina si ocurren estrías eritematosas a lo largo de la vena proximal al sitio de infusión o rubor facial.

#### Administración por infusión intravenosa continua:

- Administre la solución diluida de Inyección de clorhidrato de doxorubicina solamente a través de una línea intravenosa central. Disminuya la tasa de administración de clorhidrato de doxorubicina si ocurren estrías eritematosas a lo largo de la vena proximal al sitio de infusión o rubor facial.
- Proteja de la luz desde la preparación para infusión hasta la conclusión de la infusión.

#### Manejo de sospecha de extravasación

Suspenda clorhidrato de doxorubicina por sensación de ardor o escozor u otra evidencia que indique infiltración o extravasación perivenosa. Maneje la extravasación confirmada, o sospecha de ésta, como sigue:

- No retirar la aguja hasta que se hagan intentos para aspirar el fluido extravasado.
- No enjuagar la línea.
- Evitar la aplicación de presión al sitio.
- Aplicar hielo al sitio de forma intermitente durante 15 min, 4 veces al día durante 3 días.
- Si la extravasación es en una extremidad, elevar la extremidad.
- En adultos, considerar la administración de dexrazoxano”

#### Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clorhidrato de doxorubicina está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia severa del miocardio
- Infarto de miocardio reciente (que ocurre dentro de las últimas 4 - 6 semanas)
- Mielosupresión inducida por medicamento, persistente y severa.
- Deterioro hepático severo (definido como Child Pugh Clase C o nivel de bilirrubina sérica mayor que 5 mg/dL).
- Reacción de hipersensibilidad severa al clorhidrato de doxorubicina incluyendo anafilaxis.

Nuevas precauciones o advertencias

Cardiomiopatía y Arritmias

Cardiomiopatía

Clorhidrato de doxorubicina puede resultar en daño del miocardio, incluyendo insuficiencia ventricular izquierda aguda. El riesgo de cardiomiopatía es generalmente proporcional a la exposición acumulativa. Incluya dosis previas de otras antraciclina o antracenedionas en cálculos de dosificación acumulativa total para clorhidrato de doxorubicina. La cardiomiopatía puede desarrollarse durante el tratamiento o hasta varios años después de la conclusión del tratamiento y puede incluir disminución en LVEF y signos y síntomas de Insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La probabilidad de desarrollar cardiomiopatía se estima que es 1 a 2 % a una dosis acumulativa total de 300 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de doxorubicina, 3 a 5 % a una dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>, 5 a 8 % a una dosis de 450 mg/m<sup>2</sup>, y 6 a 20 % a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup>, cuando se administra clorhidrato de doxorubicina cada 3 semanas. Existe un incremento aditivo o potencialmente sinérgico en el riesgo de cardiomiopatía en pacientes que han recibido radioterapia para el mediastino o terapia concomitante con otros agentes cardio tóxicos conocidos tales como ciclofosfamida y trastuzumab.

Pericarditis y miocarditis también se han reportado durante, o a continuación de, tratamiento con clorhidrato de doxorubicina. Valore la función cardiaca ventricular izquierda (por ejemplo, MUGA o ecocardiograma) antes del inicio de clorhidrato de doxorubicina, durante el tratamiento para detectar cambios agudos, y después del tratamiento para detectar cardiotoxicidad retrasada. Incremente la frecuencia de valoraciones a medida que la dosis acumulativa excede 300 mg/m<sup>2</sup>. Utilice el mismo método de valoración de LVEF en todos los puntos temporales. Considere el uso de dexrazoxano para reducir la incidencia y severidad de cardiomiopatía debido a la administración de clorhidrato de doxorubicina en pacientes que hayan recibido una dosis acumulativa de clorhidrato de doxorubicina de 300 mg/m<sup>2</sup> y que continuarán recibiendo clorhidrato de doxorubicina.

Arritmias

Clorhidrato de doxorubicina puede resultar en arritmias, incluyendo arritmias potencialmente fatales, durante o dentro de las siguientes pocas horas después de la administración de clorhidrato de doxorubicina y en cualquier punto temporal durante el tratamiento. Pueden ocurrir taquiarritmias, incluyendo taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras, y taquicardia ventricular, así como también bradicardia. También pueden ocurrir cambios electrocardiográficos que incluyen cambios no específicos en la onda ST-T, bloqueo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



auriculoventricular y de la ramificación del haz. Estos cambios electrocardiográficos pueden ser transitorios y auto limitados, y pueden no requerir modificaciones de dosis de clorhidrato de doxorubicina.

#### Neoplasias secundarias

El riesgo de desarrollar Leucemia mielogénica aguda (AML) secundaria y Síndrome mielodisplásico (MDS) se incrementa a continuación del tratamiento con clorhidrato de doxorubicina. Las incidencias acumulativas oscilaron entre 0.2 % a los cinco años hasta 1.5 % a los 10 años en dos ensayos separados que involucraban el tratamiento adyuvante de mujeres con cáncer de seno. Estas leucemias ocurren generalmente dentro de los siguientes 1 a 3 años del tratamiento.

#### Extravasación y Necrosis tisular

Extravasación de clorhidrato de doxorubicina puede resultar en daño tisular local severo que se manifiesta como ampollas, ulceración y necrosis que requiere amplia escisión del área afectada e injerto de piel. Cuando se suministra por medio de una línea venosa periférica, infunda doxorubicina durante 10 minutos o menos para minimizar el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa. Si ocurren signos o síntomas de extravasación, suspenda de forma inmediata la inyección o infusión. Extravasación puede estar presente en pacientes quienes no experimentan una sensación de ardor o escozor o cuando el retorno sanguíneo está presente en la aspiración de la aguja de infusión. Si se sospecha extravasación, aplique hielo al sitio de forma intermitente durante 15 minutos, 4 veces al día durante 3 días. Si es apropiado, administre dexrazoxano en el sitio de extravasación tan pronto como sea posible y dentro de las siguientes 6 horas después de la extravasación.

#### Mielosupresión severa

Clorhidrato de doxorubicina puede causar mielosupresión.

En el Estudio 1, la incidencia de mielosupresión fue de:

leucopenia grado 4 (0.3 %), leucopenia grado 3 (3 %), y trombocitopenia grado 4 (0.1 %). Una neutropenia reversible, dependiente de dosis, es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica a partir de clorhidrato de doxorubicina. Cuando se administra clorhidrato de doxorubicina cada 21 días, el recuento de neutrófilos alcanza su nadir 10 a 14 días después de la administración con recuperación usualmente que ocurre en el día 21.

Obtenga valoración de línea base de recuentos sanguíneos y monitoree de forma cuidadosa a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles complicaciones clínicas debidas a mielosupresión.

#### Uso en pacientes con Deterioro hepático

La depuración de doxorubicina se disminuye en pacientes con bilirrubina sérica elevada con un incremento en el riesgo de toxicidad. Reduzca la dosis de clorhidrato de doxorubicina en pacientes con nivel de bilirrubina sérica de 1.2 - 5.0 mg/dL. doxorubicina está contraindicada en pacientes con deterioro hepático severo (definido como Child Pugh Clase C o nivel de bilirrubina sérica mayor que 5 mg/dL). Obtenga exámenes de hígado incluyendo SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, y bilirrubina antes de y durante la terapia con clorhidrato de doxorubicina.

#### Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clorhidrato de doxorubicina puede inducir síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores en rápido crecimiento. Evalúe los niveles de ácido úrico sanguíneo, potasio, calcio, fosfato y creatinina después del tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización de orina y profilaxis con alopurinol para prevenir hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

Potenciación de toxicidad por radiación y Radiation Recall (fenómeno de recuerdo debido a la radiación)

Clorhidrato de doxorubicina puede incrementar la toxicidad inducida por radiación para el miocardio, mucosa, piel e hígado. Radiation recall, que incluye, pero no se limita a toxicidad cutánea y pulmonar, puede ocurrir en pacientes quienes reciben clorhidrato de doxorubicina después de terapia por radiación previa.

Toxicidad embrifetal

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, la Inyección de clorhidrato de doxorubicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada; evite el uso de la Inyección de clorhidrato de doxorubicina durante el primer trimestre. Los datos disponibles en humanos no establecen la presencia ni ausencia de defectos mayores en el nacimiento y aborto relacionado con el uso de clorhidrato de doxorubicina durante el segundo y tercer trimestre. Clorhidrato de doxorubicina fue teratogénico y embriotóxico en ratas y conejos a dosis inferiores a la dosis recomendada en humanos. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo a usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante 6 meses después del tratamiento. Recomiende a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante 3 meses después del tratamiento. Recomiende a los hombres con parejas embarazadas a utilizar condones durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante por lo menos 10 días después de la dosis final.

Uso pediátrico

Con base en las observaciones, los pacientes pediátricos tratados con clorhidrato de doxorubicina están en riesgo de desarrollar disfunción cardiovascular tardía. Los factores de riesgo incluyen edad joven en el tratamiento (especialmente < 5 años), altas dosis acumulativas y recepción de terapia de modalidad combinada. Monitoreo cardiovascular periódico a largo plazo se recomienda para todos los pacientes pediátricos quienes han recibido clorhidrato de doxorubicina. Clorhidrato de doxorubicina, como un componente de regímenes de quimioterapia intensiva administrados a pacientes pediátricos, puede contribuir a falla del crecimiento prepuberal y puede también contribuir al deterioro de las gónadas, lo cual es usualmente temporal.

No hay ningún ajuste de dosis recomendado con base en la edad. La depuración de doxorubicina se incrementó en pacientes con edades entre 2 años y 20 años en comparación con adultos, mientras que la depuración de doxorubicina fue similar en niños menores a 2 años en comparación con adultos.

Uso geriátrico

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La experiencia clínica en pacientes quienes tenían 65 años de edad y mayores que recibieron regímenes de quimioterapia basados en clorhidrato de doxorubicina para cáncer de seno metastásico no mostraron ninguna diferencia general en seguridad y efectividad en comparación con pacientes más jóvenes.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

##### Resumen de riesgo

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, la Inyección de clorhidrato de doxorubicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada; evite el uso de la Inyección de clorhidrato de doxorubicina durante el primer trimestre. Los datos disponibles en humanos no establecen la presencia o ausencia de defectos mayores de nacimiento y aborto relacionados con el uso de clorhidrato de doxorubicina durante el segundo y tercer trimestre. Clorhidrato de doxorubicina fue teratogénico y embriotóxico en ratas y embriotóxico en conejos cuando se administra durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 0.07 veces (con base en el área de superficie corporal) la dosis recomendada para humanos de 60 mg/m<sup>2</sup> (ver Datos). Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto.

##### Lactancia

##### Resumen de riesgo

doxorubicina se midió en la leche de una paciente lactante después de terapia con 70 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de doxorubicina suministrada como una infusión intravenosa de 15 minutos. La concentración pico en la leche a las 24 horas después del tratamiento fue 4.4 veces mayor que la concentración plasmática correspondiente. doxorubicina fue detectable en la leche por hasta 72 horas. No existe ningún dato sobre los efectos de clorhidrato de doxorubicina sobre el niño lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el niño lactante, recomiende a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante 10 días después de la dosis final.

##### Hombres y mujeres con potencial reproductivo

##### Pruebas de embarazo

Verifique el estatus de embarazo de mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar la Inyección de clorhidrato de doxorubicina.

##### Anticoncepción

##### Mujeres

La Inyección de clorhidrato de doxorubicina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Recomendamos a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción altamente efectiva durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante 6 meses después del tratamiento.

##### Hombres

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clorhidrato de doxorubicina puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, lo que resulta en posibles anomalías fetales genéticas. Debido al potencial de genotoxicidad, recomiende a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con la Inyección de clorhidrato de doxorubicina y durante 3 meses después del tratamiento. Los hombres con parejas embarazadas deberían usar condones durante el tratamiento y durante por lo menos 10 días después de la dosis final.

## Infertilidad

### Mujeres

En mujeres con potencial reproductivo, clorhidrato de doxorubicina puede causar infertilidad y resultar en amenorrea. Puede ocurrir menopausia prematura. La recuperación de la menstruación y la ovulación está relacionada con la edad en el momento del tratamiento.

### Hombres

Clorhidrato de doxorubicina puede resultar en oligospermia, azoospermia, y pérdida permanente de la fertilidad. Se ha reportado que los recuentos de espermatozoides retornan a niveles normales en algunos hombres. Esto puede ocurrir varios años después del final de la terapia.

## Reacciones Adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

\* Cardiomiopatía y arritmias.

\*Neoplasias malignas secundarias.

\*Extravasación y necrosis tisular.

\*Mielosupresión grave.

\*Síndrome de Lisis Tumoral.

\* Sensibilización a la radiación y radiation recall.

## Otras reacciones adversas

Cardiacas - Shock cardiogénico

Cutáneas - Hiperpigmentación de la piel y las uñas, onicólisis, sarpullido, comezón, fotosensibilidad, urticaria, eritema acral, eritrodisestesia plantar y palmar

Gastrointestinal - Náuseas, mucositis, estomatitis, colitis necrotizante, tiflitis, erosiones gástricas, sangrado el tracto gastrointestinal, hematoquecia, esofagitis, anorexia, dolor abdominal, deshidratación, diarrea, hiperpigmentación de la mucosa oral.

Hipersensibilidad - Anafilaxis.

Anormalidades de laboratorio - Incremento en alanina aminotransferasa, incremento en aspartato aminotransferasa.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neurológico - Neuropatía periférica sensorial y motora, convulsiones, coma

Ocular - Conjuntivitis, queratitis, lacrimación.

Vascular - Fleboesclerosis, flebitis/ tromboflebitis, oleadas de calor, tromboembolia

Otros - Malestar / astenia, fiebre, escalofríos, ganancia de peso.

Nuevas interacciones

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

Inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, y P-gp

El uso concomitante de clorhidrato de doxorubicina con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, o P-glicoproteína (P-gp), incrementó las concentraciones de doxorubicina, lo cual puede incrementar la incidencia y severidad de las reacciones adversas de clorhidrato de doxorubicina. Evite el uso concomitante de la Inyección de clorhidrato de doxorubicina con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, o P-gp.

Inductores de CYP3A4, CYP2D6, o P-gp

El uso concomitante de clorhidrato de doxorubicina con inductores de CYP3A4, CYP2D6, o P-gp puede disminuir la concentración de doxorubicina. Evite el uso concomitante de la Inyección de clorhidrato de doxorubicina con inductores de CYP3A4, CYP2D6, o P-gp.

Uso concomitante de Trastuzumab

El uso concomitante de trastuzumab y clorhidrato de doxorubicina resulta en un incremento en el riesgo de disfunción cardíaca. Evite la administración simultánea de doxorubicina y trastuzumab. El intervalo apropiado para la administración de doxorubicina a continuación de la terapia con trastuzumab no ha sido determinado.

Los pacientes que reciben doxorubicina después de detener el tratamiento con trastuzumab pueden presentar también aumento en el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses. Por lo tanto, evite la terapia basada en antraciclinas por hasta 7 meses después de detener trastuzumab cuando sea posible. Si se usan antraciclinas antes de este tiempo, monitoree de forma cuidadosa la función cardíaca.

Uso concomitante de Dexrazoxano

No administre dexrazoxano como un cardioprotector al inicio de los regímenes de quimioterapia que contienen clorhidrato de doxorubicina. En un ensayo aleatorizado en mujeres con cáncer de seno metastásico, el inicio de dexrazoxano con quimioterapia basada en clorhidrato de doxorubicina resultó en una tasa de respuesta tumoral significativamente más baja (48 % vs. 63 %;  $p = 0.007$ ) y tiempo más corto hasta la progresión que en mujeres quienes recibieron solamente quimioterapia basada en clorhidrato de doxorubicina.

Uso concomitante de 6-Mercaptopurina

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Clorhidrato de doxorubicina puede potenciar la hepatotoxicidad inducida por 6-mercaptopurina. En 11 pacientes con leucemia refractaria tratados con 6-mercaptopurina (500 mg/m<sup>2</sup> diariamente de forma intravenosa durante 5 días por ciclo cada 2 - 3 semanas) y clorhidrato de doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup> intravenoso una vez por ciclo cada 2 - 3 semanas) solo o con vincristina y prednisona, todos desarrollaron disfunción hepática manifestada por elevaciones de bilirrubina sérica total, fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa”.

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

**3.1.9.11 DEPO-MEDROL 40 MG / ML SUSPENSION INYECTABLE X 5 ML  
DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE**

Expediente : 19967591 / 19927243  
Radicado : 20231062672 / 20231062665  
Fecha : 13/03/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada mL contiene metilprednisolona acetato estéril micronizado 40 mg
- Cada mL contiene metilprednisolona acetato estéril micronizado 40 mg

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

El acetato de metilprednisolona está contraindicado en:

Pacientes que padecen infecciones micóticas sistémicas.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o cualquier otro componente de la formulación.

Utilización por vía intratecal.

Utilización por vía epidural.

Utilización por vía intravenosa.

La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

**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

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inseto basados en CDSv15.0+16.0+17.0 del 12 de Enero de 2023\_v1 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general:

Tabla 1. Guía Posológica General

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPO- MEDROL. Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido adyacente. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

#### Bursitis.

Debe prepararse de manera estéril el área adyacente al sitio de inyección y hacerse una "roncha" en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1%. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

#### Efectos Locales Varios:

Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En

muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

**Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas.** Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido.

#### Administración para Efectos Sistémicos

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores primarios a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glucemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5-10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada para controlar la condición.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Para: (DEPO-MEDROL 40 mg/mL x 1 mL)

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio)

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente. O para: (DEPO-MEDROL 40 mg/mL x 5 mL)

Formulación con Alcohol Bencílico

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasinovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección 4.8 Efectos indeseables). Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

#### Advertencias y Precauciones Generales

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen algunas evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido. (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales. La inyección intrasinovial de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

#### Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso de que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica. El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

#### Efectos sobre el Sistema Inmunitario

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Efectos Endocrinos

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

## Metabolismo y Nutrición

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

## Efectos Psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las

reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico.

Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

#### Efectos sobre el Sistema Nervioso

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver también miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

#### Efectos Oculares

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

#### Efectos Cardiacos

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardiaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Efectos Vasculares

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

### Efectos Gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

### Efectos Hepatobiliares

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

### Efectos Musculoesqueléticos

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis (ver sección 4.8 Efectos indeseables).

### Trastornos Renales y Urinarios



Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

#### Pruebas de Laboratorio

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

#### Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

#### Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

En la experiencia poscomercialización, se ha informado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, después de la administración de corticosteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como los pacientes con tumores que tienen una alta tasa de proliferación, una alta carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones apropiadas.

#### Utilización en Niños

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

#### Nuevas Reacciones Adversas

#### Efectos indeseables

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/insuficiencia de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejía, convulsiones, trastornos sensoriales.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC

Grupo de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones						Infección oportunista, infección, peritonitis <sup>‡</sup> , infección en el sitio de aplicación
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunitario						Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos						Aspecto cushingoide, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de abstinencia de esteroides
Trastornos del metabolismo y la alimentación						Acidosis metabólica, retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, deterioro en la tolerancia a la glucosa, aumento de la necesidad de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede derivar en un aumento de peso)
Trastornos psiquiátricos						Trastornos afectivos (incluyendo depresión, euforia, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, ideación suicida), trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones y esquizofrenia), trastorno mental, cambios de personalidad, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, conducta anormal, insomnio, irritabilidad.
Trastornos del sistema nervioso						Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsión, amnesia, trastornos cognitivos, mareos, dolor de cabeza
Trastornos oculares						Coriorretinopatía, cataratas, glaucoma, exoftalmia, ceguera <sup>†</sup>
Trastornos del oído y del laberinto						Vértigo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grupo de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardíacos						Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)
Trastornos vasculares						Trombosis, hipertensión, hipotensión
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios						Embolia pulmonar, hipo
Trastornos gastrointestinales						Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica) y hemorragia de la úlcera péptica, perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, erupción, prurito, urticaria, acné, Hiperpigmentación de la piel, Hipopigmentación de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						Debilidad muscular, mialgia, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia, retraso del crecimiento
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo						Menstruación irregular
Trastornos generales y afecciones del punto de administración						Absceso estéril, problemas de cicatrización, edema periférico, fatiga, malestar general, reacción en el sitio de inyección.
Pruebas complementarias						Aumento de la presión intraocular, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, disminución del potasio en sangre, aumento de calcio en la orina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, supresión de reacciones a pruebas cutáneas*
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento						Fractura de compresión vertebral, rotura de tendones

# Se han reportado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejía, convulsiones, perturbación sensorial. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

† Casos aislados de ceguera relacionada con el tratamiento intralesional alrededor del rostro y la cabeza

\* No es un término preferido de MedDRA

# La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de uso)

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, precauciones o advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e información para prescribir basados en CDSv15.0+16.0+17.0 del 12 de Enero de 2023\_v1 allegados mediante radicados 20231062672 y 20231062665, para los productos DEPO-MEDROL 40 MG / ML SUSPENSION INYECTABLE X 5 ML y DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE, principio activo metilprednisolona acetato, en la indicación: “Terapia corticosteroide”.

La Sala recomienda al interesado incluir en el ítem de posología para el caso de administración intra-articular y de tejidos blandos (artritis gotosa, bursitis aguda o subaguda, tenosinovitis, epicondilitis, artritis reumatoidea, sinovitis por osteoartritis) que es: Para episodios agudos o de exacerbación y que su administración es a corto plazo.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones o advertencias, reacciones adversas con la siguiente información:

**Nuevas precauciones o advertencias**

**Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**

**Para: (DEPO-MEDROL 40 mg/mL x 1 mL)**

**Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio)**

**Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.**

**O para: (DEPO-MEDROL 40 mg/mL x 5 mL)**

**Formulación con Alcohol Bencílico**

**Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.**

**El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.**

**Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasínovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección Indicaciones terapéuticas. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

#### Advertencias y Precauciones Generales

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen algunas evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales. La inyección intrasínovial de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

#### Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinoval, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso de que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

## Efectos sobre el Sistema Inmunitario

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

### **Efectos Endocrinos**

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

### **Metabolismo y Nutrición**

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

### **Efectos Psiquiátricos**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico.

Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

#### **Efectos sobre el Sistema Nervioso**

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver también miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

#### **Efectos Oculares**

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

#### **Efectos Cardiacos**

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardiaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

### **Efectos Vasculares**

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

### **Efectos Gastrointestinales**

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

### **Efectos Hepatobiliares**

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

### **Efectos Musculoesqueléticos**

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de



**creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.**

**La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.**

**En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.**

### **Trastornos Renales y Urinarios**

**Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.**

**Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.**

### **Pruebas de Laboratorio**

**Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.**

### **Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos**

**Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.**

### **Otros**

**Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.**

**La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.**

**Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.**

**En la experiencia poscomercialización, se ha informado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tumores sólidos, después de la administración de corticosteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como los pacientes con tumores que tienen una alta tasa de proliferación, una alta carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones apropiadas.

#### Utilización en Niños

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

#### Nuevas Reacciones Adversas

##### Efectos indeseables

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/insuficiencia de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, trastornos sensoriales.

**Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC**

Grupo de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones						Infección oportunista, infección, peritonitis <sup>‡</sup> , infección en el sitio de aplicación
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunitario						Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos						Aspecto cushingoide, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de abstinencia de esteroides
Trastornos del metabolismo y la alimentación						Acidosis metabólica, retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, deterioro en la tolerancia a la glucosa, aumento de la necesidad de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede derivar en un aumento de peso)
Trastornos psiquiátricos						Trastornos afectivos (incluyendo depresión, euforia, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, ideación suicida), trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones y esquizofrenia), trastorno mental, cambios de personalidad, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, conducta anormal, insomnio, irritabilidad.
Trastornos del sistema nervioso						Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsión, amnesia, trastornos cognitivos, mareos, dolor de cabeza
Trastornos oculares						Coriorretinopatía, cataratas, glaucoma, exoftalmia, ceguera <sup>†</sup>
Trastornos del oído y del laberinto						Vértigo

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grupo de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardíacos						Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)
Trastornos vasculares						Trombosis, hipertensión, hipotensión
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios						Embolia pulmonar, hipo
Trastornos gastrointestinales						Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia de la úlcera péptica), perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, erupción, prurito, urticaria, acné, Hiperpigmentación de la piel, Hipopigmentación de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						Debilidad muscular, mialgia, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia, retraso del crecimiento
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo						Menstruación irregular
Trastornos generales y afecciones del punto de administración						Absceso estéril, problemas de cicatrización, edema periférico, fatiga, malestar general, reacción en el sitio de inyección.
Pruebas complementarias						Aumento de la presión intraocular, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, disminución del potasio en sangre, aumento de calcio en la orina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, supresión de reacciones a pruebas cutáneas*
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento						Fractura de compresión vertebral, rotura de tendones

# Se han reportado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidual: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

† Casos aislados de ceguera relacionada con el tratamiento intralesional alrededor del rostro y la cabeza

\* No es un término preferido de MedDRA

# La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

### **3.1.9.12 XARELTO® 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20067147  
Radicado : 20231069932  
Fecha : 17/03/2023  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg rivaroxaban micronizado

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Rivaroxaban administrado en combinación con ácido acetil salicílico (asa) solo o con asa más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (sca) con biomarcadores cardiacos elevados.

Rivaroxaban administrado concomitantemente con ácido acetil salicílico (asa) está indicado para la disminución del riesgo de eventos aterotromboticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (eac) o con enfermedad arterial coronaria (eac) o con enfermedad arterial periférica (eap) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos (compromiso de dos o más lechos vasculares, historia de falla cardiaca o diabetes.)

Contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativo (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. Ej., heparina no fraccionada (hnf), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



(fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre hnf a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

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 16 allegado mediante radicado No. 20231069932
- Información para prescribir versión 16 allegado mediante radicado No. 20231069932

Nueva dosificación

Posología

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

- SCA

Los pacientes que toman Xarelto 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada

El tratamiento con Xarelto debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

- EAC/EAP

Los pacientes que toman Xarelto 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS.

En los pacientes sometidos con éxito a un procedimiento de revascularización de extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, no se debe iniciar el tratamiento hasta que se consiga la hemostasia

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de acontecimiento trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- SCA, EAC/EAP

Administración concomitante con tratamiento antiplaquetario

Se debe evaluar la continuación de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en pacientes que han sufrido un acontecimiento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular, según el tipo de acontecimiento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

La seguridad y la eficacia de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con un tratamiento antiplaquetario doble se han estudiado en pacientes

- con SCA reciente en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina
- tras un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática en combinación con AAS y, si procede, con el uso de clopidogrel a corto plazo

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente podrían estar falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y antes de la siguiente dosis. Una vez a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

#### Poblaciones especiales Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).

#### Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis

El riesgo de hemorragia aumenta con la edad

#### Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis

#### Sexo

No se requiere ajuste de dosis

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 2,5 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto 2,5 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

#### Forma de administración

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos

#### Trituración de comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas,

malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto

Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT).

Tratamiento concomitante de la EAC/EAP con AAS en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o cualquier otro tipo de ictus en el plazo de un mes

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con las sustancias antiplaquetarias AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos con EAC/EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

En pacientes sometidos a un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática, se ha investigado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con la sustancia antiplaquetaria AAS sola o AAS más clopidogrel a corto plazo.

Si es necesario, el tratamiento antiplaquetario doble con clopidogrel debe ser de corta duración; se debe evitar el tratamiento antiplaquetario doble a largo plazo.

No se ha estudiado y no se recomienda el tratamiento en combinación con otras sustancias antiplaquetarias, como, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina/ hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Xarelto en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Además, en estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Xarelto se debe utilizar con precaución.

#### Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs),  cido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Los pacientes tratados con Xarelto y sustancias antiplaquetarias sólo deben recibir tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

#### Otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxabán, al igual que otros agentes antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- $\geq 75$  años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe evaluar de forma individual periódicamente.
- con un peso corporal más bajo ( $< 60$  kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- pacientes con EAC con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Los datos de estudios indican que estos pacientes pueden beneficiarse en menor medida del tratamiento con rivaroxabán.

#### Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

#### Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

#### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD

podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con ictus y/o AIT previos

Pacientes con SCA

Xarelto 2,5 mg está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con un ictus o AIT previos (ver sección 4.3). Se han estudiado pocos pacientes con SCA y un ictus o AIT previos, pero los escasos datos de eficacia disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

Pacientes con EAC/EAP

No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior.

No se ha estudiado en pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática con un ictus o AIT previos. El tratamiento con Xarelto 2,5 mg debe evitarse en estos pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario doble.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Xarelto 2,5 mg y sustancias antiplaquetarias en estas situaciones. Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en la correspondiente Ficha Técnica.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo (ver sección 5.2). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones de la ficha técnica de cada medicamento.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

#### Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver las secciones 5.1 y 5.2).

#### Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

#### Información acerca de los excipientes

Xarelto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotales de fase III (ver Tabla 1).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III.

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

\*\* Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2) (ver también sección 4.4. y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” más adelante). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia\* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años <sup>#</sup>	0,74 por 100 pacientes-años*** <sup>#</sup>

\* Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

\*\* En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

\*\*\* Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

# Del estudio VOYAGER PAD.

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

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 ( $< 1/10.000$ )

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

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización\* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
<b>Trastornos oculares</b>				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
<b>Trastornos cardiacos</b>				
	Taquicardia			
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión, hematoma				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis, hemoptisis				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento <sup>A</sup> , diarrea, vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>A</sup> , GGT elevada <sup>A</sup>	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fiebre <sup>A</sup> , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado <sup>A</sup>		
<b>Exploraciones complementarias</b>				
	LDH elevada <sup>A</sup> , lipasa elevada <sup>A</sup> , amilasa elevada <sup>A</sup>			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>		

- A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
- B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.
- C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)
- \* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 “Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

#### 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.

#### Nuevas interacciones

##### Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C<sub>max</sub> media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo,

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección 4.4).

Dada la escasa información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxabán.

#### Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver las secciones 4.3 y 4.4).

#### AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o de los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).



### INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

### Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

### Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

### Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos (ver sección 4.2).

### Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán (ver sección 5.1).

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de dosificación / posología, Contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas, interacciones y aprobar inserto Versión 16 e información para prescribir versión 16 allegados mediante radicado No. 20231069932.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### **Nueva dosificación**

##### **Posología**

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

- **SCA**

Los pacientes que toman Xarelto 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada.

El tratamiento con Xarelto debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

- **EAC/EAP**

Los pacientes que toman Xarelto 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS.

En los pacientes sometidos con éxito a un procedimiento de revascularización de extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, no se debe iniciar el tratamiento hasta que se consiga la hemostasia.

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de acontecimiento trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

- **SCA, EAC/EAP**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Administración concomitante con tratamiento antiplaquetario**

Se debe evaluar la continuación de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en pacientes que han sufrido un acontecimiento trombótico agudo o que se sometán a una intervención vascular, según el tipo de acontecimiento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

La seguridad y la eficacia de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con un tratamiento antiplaquetario doble se han estudiado en pacientes

- con SCA reciente en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina
- tras un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática en combinación con AAS y, si procede, con el uso de clopidogrel a corto plazo

#### **Dosis olvidada**

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no se debe duplicar para compensar una dosis olvidada.

#### **Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto**

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente podrían estar falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

#### **Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)**

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y antes de la siguiente dosis. Una vez a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

#### **Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto**

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

#### **Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral**

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

#### **Poblaciones especiales Insuficiencia renal**

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).

#### **Insuficiencia hepática**

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

#### **Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de dosis

El riesgo de hemorragia aumenta con la edad

#### **Peso corporal**

No se requiere ajuste de dosis

#### **Sexo**

No se requiere ajuste de dosis

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 2,5 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto 2,5 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

#### **Forma de administración**

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos

#### **Trituración de comprimidos**

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

#### **Nuevas contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT).

Tratamiento concomitante de la EAC/EAP con AAS en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o cualquier otro tipo de ictus en el plazo de un mes.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

#### Embarazo y lactancia

#### Nuevas precauciones o advertencias

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con las sustancias antiplaquetarias AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos con EAC/EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

En pacientes sometidos a un procedimiento reciente de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática, se ha investigado la eficacia y seguridad de Xarelto 2,5 mg dos veces al día en combinación con la sustancia antiplaquetaria AAS sola o AAS más clopidogrel a corto plazo.

Si es necesario, el tratamiento antiplaquetario doble con clopidogrel debe ser de corta duración; se debe evitar el tratamiento antiplaquetario doble a largo plazo.

No se ha estudiado y no se recomienda el tratamiento en combinación con otras sustancias antiplaquetarias, como, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

#### Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Xarelto en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Además, en estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Xarelto se debe utilizar con precaución.

#### **Interacción con otros medicamentos**

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Los pacientes tratados con Xarelto y sustancias antiplaquetarias sólo deben recibir tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

#### Otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxabán, al igual que otros agentes antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- $\geq 75$  años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe evaluar de forma individual periódicamente.
- con un peso corporal más bajo ( $< 60$  kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- pacientes con EAC con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Los datos de estudios indican que estos pacientes pueden beneficiarse en menor medida del tratamiento con rivaroxabán.

#### Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

#### Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Pacientes con síndrome antifosfolipídico**

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### **Pacientes con ictus y/o AIT previos**

##### **Pacientes con SCA**

Xarelto 2,5 mg está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con un ictus o AIT previos. Se han estudiado pocos pacientes con SCA y un ictus o AIT previos, pero los escasos datos de eficacia disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

##### **Pacientes con EAC/EAP**

No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior.

No se ha estudiado en pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización de extremidad inferior debido a una EAP sintomática con un ictus o AIT previos. El tratamiento con Xarelto 2,5 mg debe evitarse en estos pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario doble.

#### **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar**

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de Xarelto 2,5 mg y sustancias antiplaquetarias en estas situaciones. Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en la correspondiente Ficha Técnica. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo (ver sección 5.2). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

**Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas.**

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones de la ficha técnica de cada medicamento.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

#### **Pacientes de edad avanzada**

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

#### **Reacciones dermatológicas**

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

#### **Información acerca de los excipientes**

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

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

#### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotaes de fase III (ver Tabla 1).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

**Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III.**

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

\*\* Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

**Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia\* y anemia en los pacientes expuestos a**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados**

<b>Indicación</b>	<b>Cualquier hemorragia</b>	<b>Anemia</b>
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años <sup>#</sup>	0,74 por 100 pacientes-años*** <sup>#</sup>

\* Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

\*\* En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

\*\*\* Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

# Del estudio VOYAGER PAD.

**Tabla de reacciones adversas**

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

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 ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización\* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos**

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) <sup>A</sup> , trombocitopenia			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
<b>Trastornos oculares</b>				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
<b>Trastornos cardíacos</b>				
	Taquicardia			
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión, hematoma				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis, hemoptisis				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento <sup>A</sup> , diarrea, vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>A</sup> , GGT elevada <sup>A</sup>	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fiebre <sup>A</sup> , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado <sup>A</sup>		
<b>Exploraciones complementarias</b>				
	LDH elevada <sup>A</sup> , lipasa elevada <sup>A</sup> , amilasa elevada <sup>A</sup>			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>A</sup>		Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup>		

**A:** observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

**B:** observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

**C:** observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos

en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

\* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 “Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

#### 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.

#### Nuevas interacciones

##### Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la escasa información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxabán.

#### **Anticoagulantes**

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

#### **AINes e inhibidores de la agregación plaquetaria**

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se

correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o de los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

#### **INSRS e IRSN**

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

#### **Warfarina**

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

#### **Inductores del CYP3A4**

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

#### **Otros tratamientos concomitantes**

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 16 y la información para prescribir versión 16 allegados mediante radicado No. 20231069932.

### 3.1.9.13 AMLODIPINO TABLETAS POR 10 MG

Expediente : 55894  
Radicado : 20231073403  
Fecha : 23/03/2023  
Interesado : GENFAR S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg

Forma farmacéutica: tableta

#### Indicaciones:

Tratamiento de hipertensión esencial.  
Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vaso espástica.

#### Contraindicaciones:

El uso de amlodipina 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

Precauciones: amlodipina 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

#### Advertencias: niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

#### Embarazo y lactancia

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con amlodipina 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura.

Acta No. 20 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

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 CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403
- Información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403

#### Nueva dosificación

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Sera el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

#### En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

#### Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

#### Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Nuevas Contraindicaciones

El uso de Amlodipino 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, al amlodipino o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias

**PRECAUCIONES:**

Amlodipino 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

**ADVERTENCIAS:**

Niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura. Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**  
No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipino durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg, las mujeres no deben dar pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

La seguridad de Amlodipino durante el Embarazo o Lactancia no se ha establecido. Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Un estudio clínico evidenció que el Amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con Amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipino para la madre.

#### Nuevas Reacciones Adversas

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados, usando placebo que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochorno, palpitaciones y mareos.

Otros efectos adversos con poca frecuencia una vez que el medicamento salió al mercado incluyen prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares y dispepsia. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes eventos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal; infarto del miocardio y dolor torácico.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático:

Muy raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico:

Muy raro: Reacciones alérgicas

Alteraciones metabólicas y nutricionales:

Muy raro: hiperglicemia

Alteraciones psicológicas:

Poco común: Insomnio, cambios en el estado de ánimo

Trastornos del sistema nervioso:

Común: somnolencia, mareo, dolores de cabeza (particularmente al comienzo del tratamiento)

Poco común: tremor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia, parestesia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy raro: tensión muscular incrementadas neuropatía periférica

Problemas Oftálmicos:

Poco común (no siempre se ha podido determinar una relación causal).

Enfermedad funcional de oído u oído interior:

Poco común: tinnitus (zumbido en el oído).

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia, palpitaciones. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse episodios de angina de pecho y en pacientes que sufren de angina de pecho la amlodipina puede incrementar la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.

Muy raro: infarto miocárdio. Al igual que con otros derivados de dihidropiridinas más antiguos, se han reportado muy raros casos de arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación arterial). Sin embargo, estos no pudieron ser distinguidos del transcurso natural de la enfermedad subyacente.

Trastornos vasculares:

Común: Enrojecimiento con sensación de calor, particularmente en la cara (eritema, eritromelalgia)

Poco común: Tensión arterial baja (hipotensión)

Muy raro: Vasculitis

Disfunción respiratoria:

Poco común: Disnea, rinitis;

Muy raro: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Común: Dolor de barriga, náuseas

Poco común: Vómito, sensación de saciedad, diarrea, indigestión, sequedad de la boca.

Muy raro: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Disfunción del hígado o de la vesícula biliar:

Muy raro: Hepatitis, aumento de transaminasas asociado con ictero en caso de colestasis intrahepática. Requiere hospitalización debido a la gravedad de las alteraciones hepáticas (la relación causal no es definitiva)

Alteraciones de la piel y de la hipodermis:

Poco común: Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, respiración aumentada, prurito, exantema

Muy raro: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Alteraciones de la piel y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Disfunción renal y del tracto urinario inferior:

Poco común: Alteraciones de la micción, nicturia, más frecuentes ganas urgentes de orinar

#### Trastornos generales:

Común: Edema periférico, cansancio

Poco común: Dolor de pecho que, sin embargo, no puede ser distinguido del transcurso natural de la enfermedad subyacente. Sensación de debilidad, dolor, malestar, aumento y pérdida de peso.

#### Nuevas interacciones

Deben observarse las siguientes interacciones entre este medicamento y otras especialidades farmacéuticas:

El efecto hipotensivo de Amlodipino 10 mg puede verse potenciado por otros antihipertensivos o antidepressivos tricíclicos. La coadministración de nitratos puede aumentar el efecto sobre la tensión sanguínea y el pulso.

Aquellos pacientes que reciben Amlodipino 10 mg junto con un beta bloqueador deben ser monitoreados estrictamente, debido a que puede potenciarse el efecto antihipertensivo.

Se sabe que una insuficiencia cardíaca puede deteriorar al estar uno sometido a tratamiento con beta bloqueadores. Estudios clínicos no demostraron ningún deterioro en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo) bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg. Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función cardíaca reducida a los cuales se les administra Amlodipino 10 mg y beta bloqueadores concomitantemente.

Ciertos fármacos del grupo de los antagonistas del calcio pueden potenciar el efecto de activación muscular (efecto inotrópico negativo) de medicamentos usados en el tratamiento de arritmias, tales como amiodarona y quinidina. Debido a que la información disponible acerca del uso de Amlodipino 10 mg es limitada en este momento, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

El amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orales.

Estudios especiales han indicado que la coadministración de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de Digoxina o su depuración renal, en voluntarios normales y que la coadministración de Cimetidina no altera la farmacocinética del amlodipino.

Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PIL\_L Fecha de**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2 allegados mediante radicado No. 20231073403, para el producto AMLODIPINO TABLETAS POR 10 MG, en las indicaciones: *Tratamiento de hipertensión esencial. Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vaso espástica.*

La Sala no encuentra justificación para las diferencias entre información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403 con información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. allegado mediante radicado No. 20231073410.

Igualmente, la Sala no encuentra justificación para las diferencias entre Inserto Versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403 con Inserto Versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073410.

En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que unifique la información farmacológica de inserto e información para prescribir de las dos concentraciones de amlodipino (5 mg y 10 mg) para las cuales es titular del registro sanitario.

### 3.1.9.14 AMLODIPINO TABLETAS 5 MG

Expediente : 55895  
Radicado : 20231073410  
Fecha : 23/03/2023  
Interesado : GENFAR S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene amlodipino besilato 6,934 mg (equivalente a amlodipino base) 5 mg

Forma farmacéutica: tableta

#### Indicaciones:

Tratamiento de hipertensión esencial. angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vasoespástica.

#### Contraindicaciones:

El uso de amlodipino 5 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.
- choque cardiovascular.
- estenosis valvular aórtica grave.
- angina de pecho inestable.
- infarto de miocardio agudo (en las últimas 4 semanas).
- disfunción hepática grave.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones:**

Amlodipino 5 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

No suministrar a niños ni adolescentes.

No suministrar a mujeres embarazadas ni en estado de lactancia.

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o lactancia no se ha establecido.

Un estudio clínico evidenció que el amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipino para la madre

**Advertencias:**

Después de la administración concomitante de inductores del cyp3a4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina).

**Precauciones y advertencia:**

**Embarazo y lactancia:**

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o lactancia no se ha establecido.

Después de la administración concomitante de inductores del cyp3a4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina).

Un estudio clínico evidenció que el amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipino para la madre"

**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 CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073410
- Información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073410

**Nueva dosificación**

- Hipertensión:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La dosis usual diaria es de 1 comprimido de amlodipino 5 mg una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 2 comprimidos de amlodipino 5 mg una vez al día.

- Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vasoespástica):

Los adultos deben ingerir 1 comprimido de amlodipino 5 mg una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 2 comprimidos de amlodipino 5 mg una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 2 comprimidos de amlodipino 5 mg una vez al día.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han demostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Como con cualquier otro antagonista del calcio, el tiempo medio de eliminación de amlodipino aumenta en aquellos pacientes que padecen insuficiencia hepática. No se ha establecido una recomendación de dosis, por lo que deberá tenerse especial atención al usar este medicamento. No está permitido el uso de amlodipino en casos de insuficiencia hepática grave.

- Uso en caso de insuficiencia renal:

En gran parte, el amlodipino es metabolizado en metabolitos inactivos. Aproximadamente el 10% del compuesto primario es eliminado de forma inalterada por la orina. Cambios en la concentración plasmática de amlodipino no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino puede ser usado en dosis normales en pacientes con disfunción renal. Debe tenerse precaución en caso de insuficiencia renal que requiere diálisis. Amlodipino no es dializable.

- Uso en caso de insuficiencia cardíaca:

Exámenes hemodinámicos al igual que estudios clínicos controlados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II a IV (NYHA) han demostrado que amlodipino no provoca ningún deterioro clínico. Los parámetros de medición incluyeron tolerancia al ejercicio, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y sintomatología clínica.

- Co-administración con ciclosporina:

Ensayos farmacocinéticos han demostrado que amlodipino no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de ciclosporina.

- Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación de amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

Rara vez se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología y aprobación de información de inserto e información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2 allegados mediante radicado No. 20231073410, para el producto AMLODIPINO TABLETAS 5 MG, en las indicaciones: Tratamiento de hipertensión esencial. Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vasoespástica.

La Sala no encuentra justificación para las diferencias entre información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403 con información para prescribir versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PI\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. allegado mediante radicado No. 20231073410.

Igualmente, la Sala no encuentra justificación para las diferencias entre Inserto Versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_10MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073403 con Inserto Versión CO\_AMLODIPINO\_TAB\_5MG\_PIL\_L Fecha de revisión 15 de marzo de 2023 CCDSV2. Allegado mediante radicado No. 20231073410.

En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que unifique la información farmacológica de inserto e información para prescribir de las dos concentraciones de amlodipino (5 mg y 10 mg) para las cuales es titular del registro sanitario.

#### 3.1.9.15 PACLITA XEL 30 MG SOLUCION INYECTABLE PACLITAXEL 100 MG SOLUCION INYECTABLE PACLITAXEL 300 MG

Expediente : 19976518 / 19976519 / 19991105  
Radicado : 20231076639 / 20231076665 / 20231076674  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

#### Composición:

- Cada vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel
- Cada vial de solución inyectable por 17 ml contiene paclitaxel 100,00 mg

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cada vial contiene PACLITAXEL EQUIVALENTE A PACLITAXEL BASE ANHIDRO 300 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer metastásico del ovario resistente a las sales de platino alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsccl).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxietilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 células/mm<sup>3</sup>, en pacientes con trastornos de conducción cardiaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.

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 SmPc EXP/00/2018 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

Nota: No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipos o dispositivos de PVC plastificado utilizados para preparar soluciones para perfusión.

Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato], que puede lixiviarse de las bolsas o equipos de infusión de PVC, las soluciones inyectables de paclitaxel diluidas deben almacenarse en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de administración revestidos de polietileno.

Todos los pacientes deben ser tratado previamente antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas del H<sub>2</sub>. A los pacientes que han experimentado severas reacciones de hipersensibilidad en Paclitaxel, no se les debe administrar. Se puede presentar reacciones anafilácticas y hasta fetales.

Cáncer de ovario: Pacientes que no han sido tratadas previamente, dar uno de los siguientes tratamientos cada 3 semanas:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Administrar IV en 3 horas con 175 mg/m<sup>2</sup> seguido por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.
- Administrar IV en 24 horas con 135 mg/m<sup>2</sup> seguido por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.

En pacientes previamente tratados con quimioterapia:

135 mg/m<sup>2</sup> o 175 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas cada 3 semanas.

Cáncer de pecho:

- Como coadyuvante en el tratamiento de cáncer de pecho nódulo positivo:

175 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas cada 3 semanas por 4 cursos administrados secuencialmente con doxorrubicina junto con quimioterapia. En la prueba clínica se usaron 4 cursos de doxorrubicina con ciclofosfamida.

- En la enfermedad metastásica después de que la quimioterapia ha fracasado o recaída después de seis meses de quimioterapia: 175 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas cada 3 semanas.

Cáncer de pulmón de células que no sean pequeñas: El régimen recomendado, es la administración cada 3 semanas de paclitaxel administrado por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> seguido por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.

Para la terapia de pacientes con tumores sólidos (ovario, seno, y NSCLC), no deberían repetirse los cursos de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1,500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea de por lo menos 100,000 células/mm<sup>3</sup>. Paclitaxel no debería suministrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA si el recuento de neutrófilos de línea base o subsiguiente es menor que 1000 células/mm<sup>3</sup>. Los pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> por una semana o más tiempo) o neuropatía periférica severa durante la terapia con paclitaxel deberían tener reducción de dosificación en 20 % para los cursos subsiguientes de paclitaxel. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de neutropenia aumentan con la dosis.

DAÑO HEPÁTICO:

Los pacientes con deterioro hepático pueden estar en riesgo aumentado de toxicidad, particularmente mielosupresión grado III-IV.

Los pacientes deberían ser monitoreados de forma cercana en cuanto al desarrollo de mielosupresión profunda.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al paclitaxel y otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxiethylado 35.

Paclitaxel no debería suministrarse en pacientes con tumores sólidos que presentan recuento de neutrófilos de línea base de < 1500 células/mm<sup>3</sup> o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA con recuentos basales de neutrófilos < 1000 células/mm<sup>3</sup>

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Nuevas precauciones o advertencias

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO:

Se han reportado anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada en 2 % - 4 % de los pacientes que reciben paclitaxel. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deberían ser tratados previamente con corticosteroides, difenhidramina y Antagonistas H2. Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a paclitaxel no deberían ser desafiados nuevamente con el medicamento.

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) es dependiente de la dosis y es la toxicidad que limita la dosis. Se han reportado nadires de neutrófilos a una mediana de 11 días. Paclitaxel no debería administrarse a los pacientes con recuentos de neutrófilos de la línea base menores a 1500 células/mm<sup>3</sup> (< 1000 células/mm<sup>3</sup> para pacientes con KS). El monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos debería instituirse durante el tratamiento con paclitaxel. Los pacientes no deberían ser tratados nuevamente con ciclos subsiguientes de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel de > 1500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel de > 100,000 células/mm<sup>3</sup>.

Se han documentado anomalías severas de la conducción en menos de 1 % de los pacientes durante la terapia con paclitaxel y en algunos casos que requieren colocación de marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalías significativas en la conducción durante la administración de paclitaxel, debería administrarse la terapia apropiada y debería llevarse a cabo un monitoreo cardiaco continuo durante la terapia subsiguiente con paclitaxel.

No se recomienda el contacto de concentrado no diluido con los equipos o dispositivos de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado utilizados para preparar soluciones para infusiones. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], el cual puede ser lixiviado a partir de las bolsas o conjuntos de infusión de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deberían almacenarse preferiblemente en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse mediante conjuntos de administración revestidos con polietileno.

Paclitaxel debería administrarse a través de un filtro en línea con una membrana micro porosa no mayor que 0.22 micras. El uso de dispositivos de filtro tales como los filtros IVEX-2 que incorporan mangueras cortas de entrada y salida recubiertas con PVC no ha resultado en lixiviación significativa de DEHP.

### HEMATOLÓGICAS:

El tratamiento con paclitaxel no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Para controlar la aparición de mielotoxicidad, se recomienda realizar recuentos frecuentes de células de sangre periférica en todos los pacientes que reciban paclitaxel.

No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel >1500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel >100.000 células/mm<sup>3</sup>. En caso de neutropenia grave (<500 células/mm<sup>3</sup> durante siete días o



más) durante un ciclo de tratamiento con paclitaxel, se recomienda una reducción del 20% de la dosis en los ciclos posteriores.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Los pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad severa a productos que contienen paclitaxel u otros medicamentos formulados en Aceite de ricino Polioxyl 35 no deberían ser tratados con Paclitaxel.

Con el fin de evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad severa, todos los pacientes tratados con Paclitaxel deberían ser medicados previamente con corticosteroides (tales como dexametasona), difenhidramina y Antagonistas H2 (tales como cimetidina o ranitidina).

Síntomas menores tales como rubor, reacciones de la piel, disnea, hipotensión, o taquicardia no requieren la interrupción de la terapia. Sin embargo, reacciones severas, tales como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema, o urticaria generalizada requieren suspensión inmediata de paclitaxel y terapia sintomática agresiva. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa no deberían ser desafiados nuevamente con paclitaxel.

#### CARDIOVASCULARES:

Se ha reportado hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de paclitaxel, pero generalmente no requieren tratamiento.

Ocasionalmente, las infusiones de paclitaxel deben interrumpirse o suspenderse debido a hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión de paclitaxel. No se requiere monitorización cardíaca continua, excepto en pacientes con anomalías graves de la conducción.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorrubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda la monitorización de la función cardíaca.

#### Sistema nervioso:

Aunque la ocurrencia de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de dosis de 20 % para todos los cursos subsiguientes de paclitaxel.

Paclitaxel contiene alcohol deshidratado (etanol anhidro); debería darse consideración a posibles efectos en el CNS y otros efectos del alcohol.

#### HEPÁTICAS:

Existe evidencia limitada de que la mielo toxicidad de paclitaxel puede ser exacerbada en pacientes con bilirrubina sérica total > 2 veces ULN. Debería tenerse precaución extrema cuando se administra paclitaxel a tales pacientes, con reducción de dosis según se recomienda en dosificación y administración.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y constaban de eritema, sensibilidad, cambio de color de la piel, o hinchazón en el sitio de inyección.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis, y fibrosis se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

Un tratamiento específico para reacciones de extravasación no se conoce en este momento. Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear de forma cercana el sitio de infusión en busca de posible infiltración durante la administración del medicamento.

#### Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de paclitaxel en niños no ha sido establecida.

Se han presentado informes de toxicidad del Sistema nervioso central (CNS) (raramente asociados con muerte). Debe considerarse en la valoración de la seguridad de paclitaxel para uso en esta población.

#### Uso geriátrico:

En la mayoría de los estudios, la mielosupresión severa fue más frecuente en pacientes ancianos; en algunos estudios, la neuropatía severa fue más común en pacientes ancianos.

Eventos cardiovasculares. Estimados de eficacia parecieron similares en pacientes ancianos y en pacientes más jóvenes.

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

##### Embarazo:

##### Embarazo Categoría D

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Administración de paclitaxel. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En caso de que se utilice Paclitaxel durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debería ser informada en cuanto al peligro potencial. Las mujeres potencialmente fértiles deberían ser advertidas para evitar quedar embarazadas.

##### Madres lactantes:

No se conoce si el medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se recomienda que se suspenda la lactancia cuando se recibe terapia con paclitaxel.

##### Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este producto medicinal contiene alcohol, lo cual puede deteriorar la capacidad para conducir u operar máquinas.

Nuevas Reacciones Adversas

EVENTOS ADVERSOS (por sistema corporal):

La siguiente discusión se refiere a la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en estudios clínicos.

Hematológicas:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del horario y generalmente fue reversible de forma rápida.

La fiebre fue frecuente (12 % de todos los cursos de tratamiento). Episodios infecciosos ocurrieron en 30 % de todos los pacientes y 9 % de todos los cursos; estos episodios fueron fatales en 1 % de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis.

Trombocitopenia fue no común, episodios de sangrado fueron reportados en 4 % de todos los cursos y por 14 % de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estaba relacionada con la dosis y horario de la Inyección de paclitaxel.

Anemia (Hb < 11 g/dL) se observó en 78 % de todos los pacientes y fue severa (Hb < 8 g/dL) en 16 % de los casos. No se observó ninguna relación consistente entre la dosis u horario y la frecuencia de anemia.

Entre todos los pacientes con hemoglobina normal en la línea base, 69 % resultaron anémicos en el estudio, pero solamente 7 % presentaron anemia severa. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos en 25 % de todos los pacientes y en 12 % de aquellos con niveles de hemoglobina normal en la línea base.

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs):

Reacciones de hipersensibilidad se observaron en 20 % de todos los cursos y en 41 % de todos los pacientes. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, rubor, dolor de pecho, y taquicardia. Dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis, e hipertensión también se observaron.

Las reacciones de hipersensibilidad menores constaban principalmente de rubor (28%), sarpullido (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%), e hipertensión (1%). La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el periodo de tratamiento.

Se han reportado escalofríos, shock, y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Cardiovasculares:

Hipotensión, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 12 % de todos los pacientes. Bradicardia, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 3 % de todos los pacientes y 1 % de todos los cursos. Las modificaciones del ECG reportadas de manera más frecuente fueron anomalías no específicas de repolarización, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, y latidos prematuros.

Entre los pacientes con ECGs normales en la línea base, la terapia previa con antraciclinas no influyó en la frecuencia de anomalías del ECG.

Casos de infarto del miocardio se han reportado de forma rara. Insuficiencia cardiaca congestiva, incluyendo disfunción cardiaca y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o insuficiencia ventricular, se han reportado usualmente en pacientes quienes habían recibido otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Se han reportado fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

#### Respiratorias:

Raros informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, y embolia pulmonar se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Raros informes de neumonitis por radiación se han recibido de pacientes que recibían radioterapia simultánea.

Se han reportado efusión pleural e insuficiencia respiratoria.

#### Neurológicas:

Diferentes a neuropatía periférica, eventos neurológicos graves a continuación de la administración de paclitaxel han sido raros (< 1%) y han incluido convulsiones de gran mal, síncope, ataxia, y neuro encefalopatía.

Se ha reportado neuropatía autonómica que resulta en íleo paralítico.

También se han reportado trastornos del nervio óptico y/o visual (escotoma centelleante), particularmente en pacientes quienes habían recibido dosis más altas que aquellas recomendadas.

Estos efectos generalmente han sido reversibles. Sin embargo, informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes han sugerido daño persistente del nervio óptico. Informes de ototoxicidad (pérdida auditiva y tinnitus) también se han recibido.

Convulsiones, mareo, y dolor de cabeza han sido reportados.

#### Artralgia / Mialgia:

No se presentó ninguna relación consistente entre la dosis u horario de paclitaxel y la frecuencia o severidad de artralgia / mialgia. Sesenta por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia; 8% experimentaron síntomas severos.

#### Hepáticas:

No se observó ninguna relación entre las anomalías de la función hepática y la dosis u horario de administración de paclitaxel. Se han reportado necrosis y encefalopatía hepáticas que llevan a la muerte.

#### Gastrointestinales:

Náuseas / vómito, diarrea, y mucositis fueron reportados por 52%, 38%, y 31% de todos los pacientes, respectivamente.

#### Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y constaban de eritema, sensibilidad, cambio de color de la piel, o hinchazón en el sitio de inyección.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis, y fibrosis han sido reportados. En algunos casos el inicio de la reacción del sitio de inyección ocurrió bien fuera durante una infusión prolongada o se retrasó por una semana hasta 10 días.

No se conoce un tratamiento específico para reacciones de extravasación en este momento. Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear de forma cercana el sitio de infusión en busca de posible infiltración durante la administración del medicamento.

#### Otros eventos clínicos:

Se observó alopecia en casi todos los pacientes (87%). Se han reportado conjuntivitis, incremento de lacrimación, anorexia, estado de confusión, fotopsia, miodesopsias, vértigo, e incremento en creatinina en sangre.

#### Nuevas Interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos, inhibidores de CYP3A4.

También debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos de CYP2C8.

Las interacciones potenciales entre Paclitaxel, un sustrato de CYP3A4, e inhibidores de proteasa, los cuales son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4, no han sido evaluadas en ensayos clínicos.



Informes en la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorubicina se utilizan en combinación

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

### 3.1.11 Modificación de condición de venta

#### 3.1.11.1 ALERXY

Expediente : 20076801  
Radicado : 20231045550  
Fecha : 24/02/2023  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución nasal contiene AZELASTINA CLORHIDRATO 0.10000 g

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la rinitis alérgica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Úsese con precaución en pacientes que reciben otros depresores del sistema nervioso central.

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 condición de venta
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20231045550

Nueva condición de venta: Venta sin fórmula médica

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación en la condición de venta, para la cual la Sala recomienda negar la solicitud teniendo en cuenta que se requiere de un diagnóstico inicial y seguimiento para evaluar su efectividad y seguridad e identificar y manejar oportunamente las posibles complicaciones de la enfermedad. Por tanto, recomienda mantener la condición de venta con fórmula facultativa.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar información para prescribir allegada mediante radicado No. 20231045550 al presente concepto.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.13 Unificaciones

#### 3.1.13.1 CAFIASPIRINA® FORTE TABLETAS

Expediente : 20051447  
Radicado : 20201258945  
Fecha : 31/12/2020  
Interesado : Bayer S.A. / Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 650 mg de ácido acetilsalicílico + 65 mg cafeína.

Forma farmacéutica: Tableta

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

- Información para Prescribir, Versión 01 basada en CCDS 04 julio 2020

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos **ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + CAFEÍNA**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**CONCENTRACIÓN:**

**Cada tableta contiene 650 mg de ácido acetilsalicílico + 65 mg cafeína.**

**FORMA FARMACÉUTICA:** Tableta

**INDICACIONES:**

**Analgésico, antipirético.**

**CONTRAINDICACIONES:**

**No administrar en caso de:**

- **Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a la cafeína o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).**
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.**
- **Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.**

**- Diátesis hemorrágica**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pacientes con historia de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- Niños menores de 16 años ya que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
- Tercer trimestre del embarazo.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

##### Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:

No debe ingerirse alcohol ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.

La utilización del ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Se recomienda precaución en ancianos sobre todo con insuficiencia renal, o que tengan niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o en los 7 días siguientes a una tonsilectomía, una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

No administrar sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación o en pacientes con historia de hemorragias gastrointestinales. Se debe de advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

El ácido acetilsalicílico puede producir broncoespasmo e inducir ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son: asma pre-existente, fiebre del heno, pólipos nasales o insuficiencia respiratoria crónica. Asimismo, puede darse en pacientes con otras manifestaciones alérgicas, como por ejemplo, reacciones cutáneas, picor o urticaria.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos y en caso de alergias

- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En pacientes que sufren deficiencia grave a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), el ácido acetilsalicílico puede inducir hemólisis o anemia hemolítica. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemólisis son, por ejemplo, las dosis altas, fiebre o infecciones agudas.

- urticaria

- rinitis

- hipertensión arterial

- pacientes con insuficiencia renal o pacientes con problemas de circulación cardiovascular (por ejemplo, enfermedad vascular renal, insuficiencia cardiaca congestiva, depleción del volumen plasmático, cirugía mayor, sepsis o grandes eventos hemorrágicos), ya que el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal y fallo renal agudo.

- disfunción hepática

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico no deben administrarse a los niños, en particular a los menores de 16 años y a los adolescentes que padecen enfermedades virales con fiebre o sin fiebre sin consultar al médico o farmacéutico. En algunas enfermedades víricas, especialmente gripe A, gripe B y varicela, hay riesgo de aparición del Síndrome de Reye. La aparición del síndrome de Reye es muy rara, pero ésta es una enfermedad muy grave que requiere atención médica inmediata. El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la toma concomitante de ácido acetilsalicílico, sin embargo, no se ha probado ninguna relación causa efecto entre ellos. En algunos niños el ácido acetilsalicílico puede ser, entre otros, un factor desencadenante en la aparición del síndrome de Reye. Si se presentan vómitos continuos o letargo, esto podría ser un síntoma del padecer el síndrome de Reye por lo que deberá suprimirse el tratamiento inmediatamente y consultar al médico o farmacéutico.

**A dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico, lo que puede desencadenar ataques de gota en algunos pacientes.**

**Relacionadas con la cafeína:**

**En los pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos, se debe reducir la dosis de cafeína a 100 mg/día, por lo que el límite diario serán 2 comprimidos y bajo control médico.**

**En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.**

**La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.**

**Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.**

**Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica.**

**En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.**

**En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.**

**Se recomienda limitar el uso de productos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.**

**INTERFERENCIAS CON PRUEBAS ANALÍTICAS:**

**Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:**

**Sangre:**

- **aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatininfosfokinasa (CPK), creatinina, digoxina, tiroxina libre (T4), globulina de unión de la tiroxina (TBG), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico;**
- **aumento (interferencia analítica) de: glucosa, paracetamol y proteínas totales;**
- **reducción (biológica) de tiroxina libre (T4), glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina;**
- **reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatinina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales;**

**Orina:**

- **reducción (biológica) de estriol;**
- **reducción (interferencia analítica) de: ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.**

**Relacionadas con la cafeína:**

**La cafeína puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:**

**- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.**

**- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.**

**- Puede producir falso positivo en la cuantificación del ácido úrico en sangre.**

**- Puede elevar las concentraciones urinarias de ácido vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas, lo cual puede producir un falso positivo en el diagnóstico del feocromocitoma o del neuroblastoma. Se debe prohibir la toma de cafeína durante las pruebas para diagnosticar estas enfermedades.**

**Embarazo**

**Ácido acetilsalicílico:**

**La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede ocasionar efectos adversos durante el embarazo y/o desarrollo embrionario.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en el riesgo de abortos y malformaciones con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en los 3 primeros meses del embarazo. Se cree que este riesgo aumenta con la dosis y duración de tratamiento. No existen datos que avalen una relación entre la ingesta de ácido acetilsalicílico y un mayor riesgo de abortos. Los datos epidemiológicos disponibles del ácido acetilsalicílico sobre la malformación no son consistentes, pero no puede excluirse un mayor riesgo de gastrosquisis. Un estudio prospectivo que incluía la exposición de alrededor de 14.800 pares madre-hijo al ácido acetilsalicílico en los primeros meses del embarazo (1º a 4º mes), no se asoció con una elevada tasa de malformaciones.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, así como en mujeres que están planificando un embarazo, la dosis debería ser la más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterial e hipertensión pulmonar);
  - Disfunción renal con posible progresión a fallo renal con oligo-hidroamniosis;
- Y a la madre y al niño, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, lo cual es un efecto antiagregante que ocurre a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas resultando en el retraso o en la prolongación del parto.

Consecuentemente, está contraindicado su uso durante el tercer trimestre de embarazo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Cafeína:

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día.

Los estudios con cafeína no han identificado una asociación entre malformaciones congénitas y el consumo de la cafeína por la madre en humanos.

La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.**

### **Lactancia**

Los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la leche materna por lo que no se recomienda su uso durante el periodo de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%.

En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

### **Fertilidad**

En base a las limitadas publicaciones disponibles, los estudios en humanos mostraron efectos no consistentes del ácido acetilsalicílico en el deterioro de la fertilidad y no hay una evidencia concluyente de los estudios en animales.

La cafeína mostró afectar la fertilidad de ratas macho.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Oral

### **DOSIFICACIÓN:**

El ácido acetilsalicílico más cafeína no se debe tomar durante más de 3 a 5 días sin consultar a un médico.

Adultos y mayores de 16 años: Adultos 1 tableta cada 8 horas, sin exceder 4 tabletas en 24 horas.

### **Población pediátrica:**

No utilizar este medicamento en niños menores de 16 años.

Utilizar la dosis menor que sea efectiva.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en pacientes con función renal anormal o circulación cardiovascular deteriorada.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## INTERACCIONES:

Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:

### INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

- **Alcohol etílico:** la administración conjunta de alcohol, con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.
- **Anticoagulantes orales:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con anticoagulantes como heparina y warfarina aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además, los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas.  
Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de cumarina indican que debe administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.
- **Ibuprofeno:** datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.
- **Ciclosporina:** los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- **Cimetidina y Ranitidina:** La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración de estas sustancias.
- **Corticoides excepto hidrocortisona** utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.
- **Diuréticos en combinación con ácido acetilsalicílico:** producen una disminución de la filtración glomerular ya que produce una disminución en la síntesis de prostaglandinas renales. La administración conjunta de ácido acetilsalicílico con diuréticos puede ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- **Antidiabéticos como insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas a causa del desplazamiento de los receptores de las proteínas plasmáticas.
- **Interferón  $\alpha$ :** el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- $\alpha$ .
- **Otros antihipertensivos ( $\beta$ -bloqueantes):** el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los  $\beta$ -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con salicilatos:** la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- **Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.
- **Vancomicina:** el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

#### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

- **Ácido valproico:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
- **Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- **Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.**
- **Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos debido a una disminución en la excreción renal. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.**
- **Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.**
- **Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.**
- **Metotrexato: La administración de metotrexato a dosis de 15 mg/semana o más, los salicilatos disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con ácido acetilsalicílico en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.  
A dosis inferiores de 15 mg/semana, deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción, especialmente en pacientes con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.**
- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de Indometacina, Fenoprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Diclofenaco y Piroxicam.**
- **Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona) además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.**
- **Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático, pudiendo alcanzar niveles tóxicos. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina. También aumenta la toxicidad del ácido acetilsalicílico.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Relacionadas con la cafeína:

**INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:**

- **Barbitúricos:** El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

- **Broncodilatadores:** El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.

- **Citocromo P450 1A2 (CYP1A2):** La cafeína puede interactuar con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.

- **Disulfiram:** Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína.

- **Hierro:** la cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.

- **Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina,** puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.

- **Mexiletina:** El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína, por acumulación de la misma.

- **Productos con cafeína:** La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

- **Simpaticomiméticos y Tiroxina:** La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de estos medicamentos.

- **Tabaco:** La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

**INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:**

- **Anticonceptivos orales:** la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Antiinfecciosos de tipo quinolonas:** El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.
- **Antihistamínicos:** La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos.
- **Cimetidina:** la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.
- **Eritromicina: puede inhibir el metabolismo de la cafeína.**
- **Fenitoína: el tratamiento concomitante de cafeína con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.**
- **Litio: el uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.**
- **Teofilina:** La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- **Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiazepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.**

#### REACCIONES ADVERSAS:

##### Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas más características son:

##### Trastornos de la sangre y sistema linfático:

###### Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ):

- aumento del riesgo de hemorragia, hemorragias asociadas al procedimiento, hematomas, epistaxis, hemorragias urogenitales, sangrado gingival, hipoprotrombinemia (con dosis altas).

###### Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ):

- anemia

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):**

- Las hemorragias pueden llevar a anemias hemorrágicas/deficiencia de hierro (debido a sangrados ocultos) que presentan los síntomas típicos, tales como astenia, palidez, hipoperfusión.

**Muy raros ( $< 1/10.000$ ):**

- Hemorragia cerebral (especialmente en pacientes con hipertensión no controlada y que toman concomitantemente agentes antiemostáticos).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):**

- espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico, congestión nasal.

**Muy raros ( $< 1/10.000$ ):**

- shock anafilático.

**Trastornos gastrointestinales:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):**

- úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal y gastrointestinal, dispepsia, náuseas, vómitos.

**Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ):**

- Inflamación gastrointestinal.

**Muy raros ( $< 1/10.000$ ):**

- úlcera gastrointestinal con hemorragia y perforación.

**Trastornos hepatobiliares:**

**Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ):**

- hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

**Muy raros ( $< 1/10.000$ ):**

- insuficiencia hepática transitoria con aumento de transaminasas del hígado.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ):**

- síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela).

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):**

- urticaria, erupciones cutáneas, angioedema, prurito.

**Después de tratamientos prolongados se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud**

**Trastornos del sistema nervioso: - mareos**

**Trastornos del oído y del laberinto: - tinnitus, sordera**

**Trastornos renales y urinarios: - insuficiencia renal, lesión renal aguda y nefritis intersticial aguda**

**Trastornos gastrointestinales: - enfermedad diafragmática intestinal**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: - sudoración**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: - cefalea**

**Trastornos psiquiátricos: - confusión**

**El tratamiento debe ser suspendido en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.**

**En pacientes con historia de hipersensibilidad a ácido acetilsalicílico y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.**

**En pacientes con insuficiencia grave a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han notificado casos de hemólisis y anemia hemolítica.**

**Relacionadas con la cafeína:**

**Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las que afectan al Sistema Nervioso Central y con una frecuencia menor son las que afectan a nivel gastrointestinal.

**Trastornos del sistema nervioso:**

- insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado, dolor de cabeza.

**Trastornos gastrointestinales:**

- náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Dosis altas de cafeína puede producir efectos cardíacos como palpitaciones, arritmias, taquicardias e hipertensión y rubor.

#### Sobredosis

##### Sobredosis del ácido acetilsalicílico:

Con dosis de más de 100 mg/kg/día durante más de dos días puede producir salicilismo.

#### Toxicidad crónica

Puede ser insidiosa ya que los signos y síntomas no son específicos. La intoxicación ligera por salicilatos o salicilismo normalmente aparece tras el uso repetido de grandes dosis. Los síntomas de sobreintoxicación son mareos, vértigos, zumbido de oídos, náuseas, vómitos, sordera, sudores, dolores de cabeza y confusión, vasodilatación e hiperventilación, visión borrosa y ocasionalmente diarrea. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del compuesto. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Los síntomas de la toxicidad crónica pueden ser controlados reduciendo la dosis.

El zumbido en los oídos suele ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 µg/ml. Efectos adversos más serios aparecen a concentraciones por encima de 300 µg/ml.

#### Toxicidad aguda

La característica principal de la toxicidad aguda es la alteración en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La presentación más común para los niños es la acidosis metabólica. La estimulación de la respiración produce hiperventilación y alcalosis respiratoria. La fosforilación oxidativa deteriorada produce acidosis metabólica.

En el cuadro de intoxicación por salicilatos ocurren hasta cierto grado los dos síntomas, pero tiende a predominar el componente metabólico en los niños hasta los 4 años, mientras que en los niños mayores y adultos es más común la alcalosis respiratoria.

La severidad de la intoxicación no se puede estimar solamente con la concentración en el plasma. La absorción del ácido acetilsalicílico puede verse disminuida debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico, formación de cálculos en el estómago, o como resultado de la ingesta de preparaciones recubiertas entéricas.

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Son indicios de intoxicación aguda trastornos neurológicos, tales como la confusión, delirio, convulsiones y coma.

Signos de salicilismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l.

Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 mg/l y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 mg/l.

#### Medidas terapéuticas y de apoyo:

La intoxicación por la administración de ácido acetilsalicílico es determinado por su extensión, etapa y síntomas clínicos y de acuerdo con las técnicas standards de sobredosis. No hay antídoto contra la intoxicación por salicilatos. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe mantenerse bajo observación durante por lo menos 24 horas, puesto que durante varias horas pueden no ponerse en evidencia los síntomas y niveles de salicilato en sangre. Se trata la sobredosis con lavado gástrico, diuresis alcalina forzada y terapia de apoyo. Puede precisarse la restauración del equilibrio ácido-base junto con hemodiálisis, en los casos agudos.

Debido a la complejidad de los efectos patológicos de la intoxicación por salicilatos, los síntomas y los signos de la intoxicación pueden incluir:

SEÑALES Y SÍNTOMAS	EFFECTOS	MEDIDAS TERAPÉUTICAS
<b>Intoxicación ligera a moderada</b>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Taquipnea, hiperventilación, alcalosis respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Administración de fluidos y electrolitos
Diaforesis		
Náuseas, vómitos		
<b>Intoxicación de moderada a severa</b>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada, hemodiálisis en casos severos.
Alcalosis respiratoria con acidosis metabólica compensatoria.	Acidemia, aciduria	Administración de fluidos y electrolitos
Hiperpirexia		Administración de fluidos y electrolitos
Respiratorio: ámbito desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiológico hasta dificultad respiratoria, asfixia		
Cardiovascular: desde disarritmias, hipotensión hasta dificultad cardiovascular	Por ejemplo, presión sanguínea, alteración de la ECG	
Pérdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria hasta fallo renal.	Por ejemplo, hipercalemia, hipernatremia, hiponatremia, alteración	Administración de fluidos y electrolitos

	de la función renal.	
Disfunción del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiper glucemia, hipoglucemia (especialmente en niños) Aumento de los niveles de acetona	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal		
Hematológicos: desde inhibición plaquetaria hasta coagulopatía.	Por ejemplo: hipoprotrombinemia, prolongación de la PT	
Neurológicos: encefalopatía tóxica, depresión SNC con manifestaciones que van desde el letargo, confusión hasta coma y ataques de apoplejía.		

#### **Sobredosis de la cafeína:**

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosis de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal). En caso de sobredosis de cafeína, se recomienda el tratamiento sintomático de los efectos adversos (ej. cardíacos).

#### **CONDICION DE VENTA:**

Sin fórmula facultativa

#### **NORMA FARMACOLÓGICA: 19.4.0.0.N40**

Adicionalmente, se requiere ajustar la Información para Prescribir, Versión 01 basada en CCDS 04 julio 2020, al presente concepto.

### **3.4 ACLARACIONES**

#### **3.4.1 LEUCOCYTE LABELLING KIT**

Radicado : 20231217000  
Fecha : 15/08/2023  
Interesado : Allan Alberto Erazo

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir en las Normas Farmacológicas del principio activo del producto LEUCOCYTE LABELLING KIT, el cual fue aprobado en Acta No. 9 de Marzo de 2004 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el numeral 2.8.1. la cual en su parte de Concepto manifiesta:

#### **CONCEPTO**

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Revisada la información adicional allegada por el interesado, la Comisión Revisora acepta el producto como herramienta diagnóstica para utilizar en imagenología de procesos inflamatorios o infecciosos de difícil localización o definición por clínica u otros procedimientos.*

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 1.2.0.0.N20.

**3.4.2 ASOCIACIÓN ALGINATO DE SODIO 2.5 G + SIMETICONA AL 30%  
SUSPENSIÓN ORAL**

Radicado : 20231229492  
Fecha : 28/08/2023  
Interesado : Omaira Pinzón

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la asociación Alginato de Sodio 2.5 g + Simeticona al 30% SUSPENSIÓN ORAL se encuentra incluida en norma farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la asociación Alginato de Sodio 2.5 g + Simeticona al 30% no se encuentra en Normas Farmacológicas, no es clara la fórmula cualicuantitativa que consultan. La Sala llama a revisión de oficio a los productos Gastrimeb suspensión, Noprus suspensión y Nugasvid, para que aclaren su fórmula cualicuantitativa.

Siendo las 16:00 del día 9 de noviembre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

Acta No. 20 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**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. 20 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16