

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 11 DE 2023**

**SESIÓN ORDINARIA 11, 12 Y 13 DE JULIO DE 2023**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
    - 3.1.13 Unificaciones**
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

**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  
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

**2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 10 de 2023 SEM

Acta No. 11 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 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

##### 3.1.4.1 SUBOXONE® 2 MG/0,5 MG PELÍCULA SUBLINGUAL

Expediente : 20223269  
Radicado : 20221031737  
Fecha : 16/03/2022  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A

#### Composición:

Cada película contiene 2 mg de buprenorfina equivalente a 2.16 mg de buprenorfina clorhidrato, 0.5 mg de naloxona equivalente a 0.61 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

#### Indicaciones:

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

#### Precauciones y Advertencias

##### Uso indebido, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

#### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

#### Depresión del sistema nervioso central

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

#### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

#### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

#### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

#### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

#### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

#### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con

insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

#### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

#### Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

#### Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

#### Población pediátrica

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertonía, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



		somnolencia	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática. síndrome hepatorrenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.

Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.
- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.
- Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- **Inductores de CYP3A4:** El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

#### Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de 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 01
- Información para Prescribir Versión 01
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 14.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia. Allega como soporte información preclínica y clínica que incluye un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado (CR96/013) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de comprimidos sublinguales de BUP-NX a dosis fija durante cuatro semanas vs PBO en la reducción del consumo de opioides; adicionalmente se incluye un brazo de control activo con BUP sola. A los pacientes que completaron este

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



estudio se les ofreció continuar durante 48 semanas más en una fase abierta (CR96/014), que también incluyó pacientes que no participaron en el estudio de eficacia inicial, donde se evaluó la seguridad.

Se incluyeron hombres y mujeres de 18-59 años, diagnosticados de dependencia opiácea (DSM-IV) y que quisieran tratamiento farmacoterapéutico de sustitución narcótica. Se excluyeron mujeres embarazadas/en lactancia, pacientes con diagnóstico Axis I psiquiátrico (DMS-IV) diferente a dependencia de opiáceos, tabaco o cafeína, o pacientes en tratamiento con metadona, levacetilmetadol (LAAM) naltrexona 14 días antes del reclutamiento.

Variables primarias de eficacia: porcentaje de muestras de orina negativas a opioides, y “*craving*” (deseo compulsivo) referido por los participantes (escala analógica visual, con valores de 0 = no *craving* a 100 = *craving* intenso). Se aleatorizaron 326 pacientes a recibir diariamente BUP-NX 16/4 mg (110), BUP sola 16 mg (106), o PBO (110). El análisis ITT incluyó 323 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento: todos consumieron heroína durante una media de 84 meses, aproximadamente la mitad fueron tratados con metadona o LAAM mientras que otros no recibieron ningún tratamiento de deshabituación. Durante la “inducción” se usaron comprimidos sublinguales de BUP sola, con el objetivo de establecer de forma rápida la dosis de 16 mg de BUP sin complicaciones de Síndrome de Abstinencia a Opioides (SAO), que podrían ocurrir con el tratamiento BUP-NX. En la fase doble ciego, los pacientes recibieron el tratamiento diariamente en la consulta médica para tomar “*in situ*”; se dispensaron dosis de tratamiento para tomar en casa durante el fin de semana y recibieron hasta una hora de asesoramiento individual por semana. La fase doble ciego termina cuando el tratamiento BUP-NX o la BUP sola demuestran una eficacia significativamente superior a PBO. De los 296 pacientes que no fueron afectados por la interrupción precoz del ensayo, un 82% completaron el estudio, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Resultados BUP-NX y BUP sola, incrementan significativamente el porcentaje de pacientes con muestras negativas de orina a opioides comparada con PBO (17,8% vs 20,7% vs 5,8% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con BUP, con/sin NX, refieren significativamente menos deseo compulsivo (*craving*) de opiáceos, comparado con PBO ( $p < 0,001$ ).

Con base en la información allegada (incluidos los estudios CR96/005, CR96/013 y CR96/014) por el interesado la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Composición:

Cada película contiene 2 mg de buprenorfina equivalente a 2.16 mg de buprenorfina clorhidrato, 0.5 mg de naloxona equivalente a 0.61 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

#### Indicaciones:

**Tratamiento de segunda línea en la sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. Suboxone está indicado en adultos y**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.**

**La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa.**

#### **Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**
- **Insuficiencia respiratoria grave.**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Alcoholismo agudo o delirium tremens.**
- **Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.**

#### **Precauciones y Advertencias**

##### **Uso indebido, abuso y uso ilícito**

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

**Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoesciosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

### Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

### Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

## Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

## Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

## Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

### Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocanal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

#### Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

#### Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

#### Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia.	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

### Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- **Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.**

### Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- **Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.**  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- **Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.**
- **Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.**
- **Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.**
- **Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides**
- **Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- **Inductores de CYP3A4:** El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclonos o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Vía de administración: Sublingual o Bucal

**Dosificación y grupo etario:**

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

**Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción**

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

**Posología**

**Tratamiento de inicio (inducción)**

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

#### **Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento**

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### **Administración de la dosis inferior a una vez al día**

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### **Retirada del tratamiento**

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### **Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal**

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### **Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

**Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)**

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

### **Insuficiencia hepática**

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Insuficiencia renal**

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

## **Forma de administración**

**Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.**

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

La Sala recomienda incluir la norma farmacológica: 19.7.0.0.N20, Se acepta la asociación de buprenorfina + naloxona para el tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N07BC51	Buprenorfina clorhidrato + naloxona clorhidrato dihidrato	Película sublingual	2.16 mg equivalente a 2 mg buprenorfina + 0.61 mg equivalente a 0.5 mg naloxona

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

### 3.1.4.2 SUBOXONE® 4 MG/1 MG PELÍCULA SUBLINGUAL

Expediente : 20223898  
 Radicado : 20221034667  
 Fecha : 16/03/2022  
 Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada película contiene 4 mg de buprenorfina equivalente a 4.32 mg de buprenorfina clorhidrato, 1 mg de naloxona equivalente a 1.22 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

Indicaciones:

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

Precauciones y Advertencias

Uso indebido, abuso y uso ilícito

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

#### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

#### Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

#### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

#### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

Excipientes

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

#### Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

#### Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>



## Interacciones

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.

Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.
- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.
- Naltrexona y nalmeveno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- Inductores de CYP3A4: El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

### Poblaciones Especiales

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertonía, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

#### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de 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 01 allegado mediante radicado No. 20221034667
- Información para Prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20221034667
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 14.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia. Allega como soporte información preclínica y clínica que incluye un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado (CR96/013) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de comprimidos sublinguales de BUP-NX a dosis fija durante cuatro semanas vs PBO en la reducción del consumo de opioides; adicionalmente se incluye un brazo de control activo con BUP sola. A los pacientes que completaron este

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudio se les ofreció continuar durante 48 semanas más en una fase abierta (CR96/014), que también incluyó pacientes que no participaron en el estudio de eficacia inicial, donde se evaluó la seguridad.

Se incluyeron hombres y mujeres de 18-59 años, diagnosticados de dependencia opiácea (DSM-IV) y que quisieran tratamiento farmacoterapéutico de sustitución narcótica. Se excluyeron mujeres embarazadas/en lactancia, pacientes con diagnóstico Axis I psiquiátrico (DMS-IV) diferente a dependencia de opiáceos, tabaco o cafeína, o pacientes en tratamiento con metadona, levacetilmetadol (LAAM) naltrexona 14 días antes del reclutamiento.

Variables primarias de eficacia: porcentaje de muestras de orina negativas a opioides, y “*craving*” (deseo compulsivo) referido por los participantes (escala analógica visual, con valores de 0 = no *craving* a 100 = *craving* intenso). Se aleatorizaron 326 pacientes a recibir diariamente BUP-NX 16/4 mg (110), BUP sola 16 mg (106), o PBO (110). El análisis ITT incluyó 323 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento: todos consumieron heroína durante una media de 84 meses, aproximadamente la mitad fueron tratados con metadona o LAAM mientras que otros no recibieron ningún tratamiento de deshabituación. Durante la “inducción” se usaron comprimidos sublinguales de BUP sola, con el objetivo de establecer de forma rápida la dosis de 16 mg de BUP sin complicaciones de Síndrome de Abstinencia a Opioides (SAO), que podrían ocurrir con el tratamiento BUP-NX. En la fase doble ciego, los pacientes recibieron el tratamiento diariamente en la consulta médica para tomar “*in situ*”; se dispensaron dosis de tratamiento para tomar en casa durante el fin de semana y recibieron hasta una hora de asesoramiento individual por semana. La fase doble ciego termina cuando el tratamiento BUP-NX o la BUP sola demuestran una eficacia significativamente superior a PBO. De los 296 pacientes que no fueron afectados por la interrupción precoz del ensayo, un 82% completaron el estudio, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Resultados BUP-NX y BUP sola, incrementan significativamente el porcentaje de pacientes con muestras negativas de orina a opioides comparada con PBO (17,8% vs 20,7% vs 5,8% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con BUP, con/sin NX, refieren significativamente menos deseo compulsivo (*craving*) de opiáceos, comparado con PBO ( $p < 0,001$ ).

Con base en la información allegada (incluidos los estudios CR96/005, CR96/013 y CR96/014) por el interesado la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Composición:

Cada película contiene 4 mg de buprenorfina equivalente a 4.32 mg de buprenorfina clorhidrato, 1 mg de naloxona equivalente a 1.22 mg de naloxona clorhidrato dihidrato.

Forma farmacéutica: Película sublingual

#### Indicaciones:

**Tratamiento de segunda línea en la sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. Suboxone está indicado en adultos y**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.**

**La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa.**

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

#### **Precauciones y Advertencias**

##### **Uso indebido, abuso y uso ilícito**

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

## Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

## Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

## Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleodocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

## Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

## Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

## Reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

#### Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia.	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia.	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

### **Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:**

- **Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.**

### **Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:**

- **Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.**  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- **Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.**
- **Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.**
- **Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.**
- **Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides**
- **Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C<sub>máx</sub> y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente)**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- **Inductores de CYP3A4:** El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

### Fertilidad

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

**Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción**

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

**Posología**

**Tratamiento de inicio (inducción)**

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

#### **Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento**

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### **Administración de la dosis inferior a una vez al día**

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### **Retirada del tratamiento**

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### **Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal**

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### **Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### **Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)**

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### **Insuficiencia hepática**

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### **Insuficiencia renal**

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

**Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

La Sala recomienda incluir la norma farmacológica: 19.7.0.0.N20, Se acepta la asociación de buprenorfina + naloxona para el tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
<b>N07BC51</b>	<b>Buprenorfina clorhidrato + naloxona clorhidrato dihidrato</b>	<b>Película sublingual</b>	<b>4.32 mg equivalente a 4 mg buprenorfina + 1.22 mg equivalente a 1 mg naloxona</b>

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

**En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.**

### **3.1.4.3 SUBOXONE® 8 MG/2 MG PELÍCULA SUBLINGUAL**

Expediente : 20223940  
 Radicado : 20221034979  
 Fecha : 24/03/2022  
 Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada película contiene 8 mg de buprenorfina equivalente a 8.64 mg de buprenorfina clorhidrato, 2 mg de naloxona equivalente a 2.44 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

Indicaciones:

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

Precauciones y Advertencias

Uso indebido, abuso y uso ilícito

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

#### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

#### Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

#### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

#### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.



## Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

## Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

## Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

#### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

#### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

#### Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

#### Excipientes

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: farmacovigilancia@biopasgroup.com, número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.

Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.
- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.
- Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- Inductores de CYP3A4: El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

### Poblaciones Especiales

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertonía, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

#### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

#### Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de 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 01
- Información para Prescribir Versión 01
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 14.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia. Allega como soporte información preclínica y clínica que incluye un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado (CR96/013) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de comprimidos sublinguales de BUP-NX a dosis fija durante cuatro semanas vs PBO en la reducción del consumo de opioides; adicionalmente se incluye un brazo de control activo con BUP sola. A los pacientes que completaron este

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudio se les ofreció continuar durante 48 semanas más en una fase abierta (CR96/014), que también incluyó pacientes que no participaron en el estudio de eficacia inicial, donde se evaluó la seguridad.

Se incluyeron hombres y mujeres de 18-59 años, diagnosticados de dependencia opiácea (DSM-IV) y que quisieran tratamiento farmacoterapéutico de sustitución narcótica. Se excluyeron mujeres embarazadas/en lactancia, pacientes con diagnóstico Axis I psiquiátrico (DMS-IV) diferente a dependencia de opiáceos, tabaco o cafeína, o pacientes en tratamiento con metadona, levacetilmetadol (LAAM) naltrexona 14 días antes del reclutamiento.

Variables primarias de eficacia: porcentaje de muestras de orina negativas a opioides, y “*craving*” (deseo compulsivo) referido por los participantes (escala analógica visual, con valores de 0 = no *craving* a 100 = *craving* intenso). Se aleatorizaron 326 pacientes a recibir diariamente BUP-NX 16/4 mg (110), BUP sola 16 mg (106), o PBO (110). El análisis ITT incluyó 323 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento: todos consumieron heroína durante una media de 84 meses, aproximadamente la mitad fueron tratados con metadona o LAAM mientras que otros no recibieron ningún tratamiento de deshabituación. Durante la “inducción” se usaron comprimidos sublinguales de BUP sola, con el objetivo de establecer de forma rápida la dosis de 16 mg de BUP sin complicaciones de Síndrome de Abstinencia a Opioides (SAO), que podrían ocurrir con el tratamiento BUP-NX. En la fase doble ciego, los pacientes recibieron el tratamiento diariamente en la consulta médica para tomar “*in situ*”; se dispensaron dosis de tratamiento para tomar en casa durante el fin de semana y recibieron hasta una hora de asesoramiento individual por semana. La fase doble ciego termina cuando el tratamiento BUP-NX o la BUP sola demuestran una eficacia significativamente superior a PBO. De los 296 pacientes que no fueron afectados por la interrupción precoz del ensayo, un 82% completaron el estudio, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Resultados BUP-NX y BUP sola, incrementan significativamente el porcentaje de pacientes con muestras negativas de orina a opioides comparada con PBO (17,8% vs 20,7% vs 5,8% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con BUP, con/sin NX, refieren significativamente menos deseo compulsivo (*craving*) de opiáceos, comparado con PBO ( $p < 0,001$ ).

Con base en la información allegada (incluidos los estudios CR96/005, CR96/013 y CR96/014) por el interesado la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Composición:

Cada película contiene 8 mg de buprenorfina equivalente a 8.64 mg de buprenorfina clorhidrato, 2 mg de naloxona equivalente a 2.44 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

#### Indicaciones:

**Tratamiento de segunda línea en la sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. Suboxone está indicado en adultos y**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.**

**La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa.**

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

#### **Precauciones y Advertencias**

##### **Uso indebido, abuso y uso ilícito**

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

## Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

## Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

## Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleodocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

## Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

## Población pediátrica

### Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

## Reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

#### Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

### Interacciones

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:**

- **Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.**

**Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:**

- **Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.**  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- **Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.**
- **Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.**
- **Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.**
- **Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides**
- **Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C<sub>máx</sub> y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- **Inductores de CYP3A4:** El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertonía, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclonos o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

**Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción**

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

**Posología**

**Tratamiento de inicio (inducción)**

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento**

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

### **Administración de la dosis inferior a una vez al día**

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

### **Retirada del tratamiento**

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

### **Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal**

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

### **Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona**

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)**

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

#### **Insuficiencia hepática**

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Insuficiencia renal**

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

### **Forma de administración**

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

**Condición de venta:**

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

La Sala recomienda incluir la norma farmacológica: 19.7.0.0.N20, Se acepta la asociación de buprenorfina + naloxona para el tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N07BC51	Buprenorfina clorhidrato + naloxona clorhidrato dihidrato	Película sublingual	8.64 mg equivalente a 8 mg buprenorfina + 2.44 mg equivalente a 2 mg naloxona

Acta No. 11 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.**

**En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.**

#### **3.1.4.4 SUBOXONE® 12 MG/3 MG PELÍCULA SUBLINGUAL**

Expediente : 20223960  
Radicado : 20221035156  
Fecha : 24/03/2022  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada película contiene 12 mg de buprenorfina equivalente a 12.96 mg de buprenorfina clorhidrato, 3 mg de naloxona equivalente a 3.66 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

Indicaciones:

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

Precauciones y Advertencias

Uso indebido, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

#### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

#### Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol,

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

#### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

#### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

#### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

## Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

## Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

## Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: farmacovigilancia@biopasgroup.com, número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.

Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.
- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.
- Naltrexona y nalmeveno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- Inductores de CYP3A4: El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

### Poblaciones Especiales

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertonía, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

#### Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de 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 01 allegado mediante radicado No. 20221035156
- Información para Prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20221035156
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 14.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia. Allega como soporte información preclínica y clínica que incluye un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado (CR96/013) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de comprimidos sublinguales de BUP-NX a dosis fija durante cuatro semanas vs PBO en la reducción del consumo de opioides; adicionalmente se incluye un brazo de control activo con BUP sola. A los pacientes que completaron este

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudio se les ofreció continuar durante 48 semanas más en una fase abierta (CR96/014), que también incluyó pacientes que no participaron en el estudio de eficacia inicial, donde se evaluó la seguridad.

Se incluyeron hombres y mujeres de 18-59 años, diagnosticados de dependencia opiácea (DSM-IV) y que quisieran tratamiento farmacoterapéutico de sustitución narcótica. Se excluyeron mujeres embarazadas/en lactancia, pacientes con diagnóstico Axis I psiquiátrico (DMS-IV) diferente a dependencia de opiáceos, tabaco o cafeína, o pacientes en tratamiento con metadona, levacetilmetadol (LAAM) naltrexona 14 días antes del reclutamiento.

Variables primarias de eficacia: porcentaje de muestras de orina negativas a opioides, y “*craving*” (deseo compulsivo) referido por los participantes (escala analógica visual, con valores de 0 = no *craving* a 100 = *craving* intenso). Se aleatorizaron 326 pacientes a recibir diariamente BUP-NX 16/4 mg (110), BUP sola 16 mg (106), o PBO (110). El análisis ITT incluyó 323 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento: todos consumieron heroína durante una media de 84 meses, aproximadamente la mitad fueron tratados con metadona o LAAM mientras que otros no recibieron ningún tratamiento de deshabituación. Durante la “inducción” se usaron comprimidos sublinguales de BUP sola, con el objetivo de establecer de forma rápida la dosis de 16 mg de BUP sin complicaciones de Síndrome de Abstinencia a Opioides (SAO), que podrían ocurrir con el tratamiento BUP-NX. En la fase doble ciego, los pacientes recibieron el tratamiento diariamente en la consulta médica para tomar “*in situ*”; se dispensaron dosis de tratamiento para tomar en casa durante el fin de semana y recibieron hasta una hora de asesoramiento individual por semana. La fase doble ciego termina cuando el tratamiento BUP-NX o la BUP sola demuestran una eficacia significativamente superior a PBO. De los 296 pacientes que no fueron afectados por la interrupción precoz del ensayo, un 82% completaron el estudio, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Resultados BUP-NX y BUP sola, incrementan significativamente el porcentaje de pacientes con muestras negativas de orina a opioides comparada con PBO (17,8% vs 20,7% vs 5,8% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con BUP, con/sin NX, refieren significativamente menos deseo compulsivo (*craving*) de opiáceos, comparado con PBO ( $p < 0,001$ ).

Con base en la información allegada (incluidos los estudios CR96/005, CR96/013 y CR96/014) por el interesado la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Composición:

Cada película contiene 12 mg de buprenorfina equivalente a 12.96 mg de buprenorfina clorhidrato, 3 mg de naloxona equivalente a 3.66 mg de naloxona clorhidrato dihidrato

Forma farmacéutica: Película sublingual

#### Indicaciones:

**Tratamiento de segunda línea en la sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. Suboxone está indicado en adultos y**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.**

**La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa.**

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o delirium tremens.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

#### **Precauciones y Advertencias**

##### **Uso indebido, abuso y uso ilícito**

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

## Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

## Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos)

## Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

## Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

## Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

## Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes.

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

### Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática.

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida.

### Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocanal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

#### Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede producir reacciones alérgicas.

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

#### Población pediátrica

#### Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

#### Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertensión, parestesia,	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia,	encefalopatía hepática, síncope.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		somnolencia.	crisis, trastorno del habla, temblor.	
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>reproductor y de la mama</i>			eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis.

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>

## Interacciones

### Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- **Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina.**

### Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- **Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.**  
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico.
- **Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepressivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.**
- **Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.**
- **Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepressivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal.**
- **Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides**
- **Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C<sub>máx</sub> y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente)**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).

- **Inductores de CYP3A4:** El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

### Fertilidad

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC).

Vía de administración: Sublingual o Bucal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

**Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción**

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

**Posología**

**Tratamiento de inicio (inducción)**

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone. Esto se puede conseguir utilizando dos películas sublinguales de 2 mg/0,5 mg de Suboxone como dosis única o una película sublingual de 4 mg/1 mg de Suboxone, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.



Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

#### **Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento**

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

#### **Administración de la dosis inferior a una vez al día**

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

#### **Retirada del tratamiento**

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### **Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal**

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

#### **Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### **Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)**

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### **Insuficiencia hepática**

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### **Insuficiencia renal**

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

**Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.**

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

Condición de venta:

- Control especial
- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

La Sala recomienda incluir la norma farmacológica: 19.7.0.0.N20, Se acepta la asociación de buprenorfina + naloxona para el tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N07BC51	Buprenorfina clorhidrato + naloxona clorhidrato dihidrato	Película sublingual	12.96 mg equivalente a 12 mg buprenorfina + 3.66 mg equivalente a 3 mg naloxona

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 FENALGEX ®SOLUCION ORAL

Expediente : 20219363  
 Radicado : 20211291778  
 Fecha : 22/12/2021  
 Interesado : TECNOFAR TQ S.A.S.

#### Composición:

Cada 100 mL de solución oral contiene Acetaminofén 2,16 g; Hidrocodona Bitartrato Sesquihidrato equivalente a Hidrocodona Bitartrato 0,05 g. (Cada 5 mL contiene Acetaminofén 108 mg, Hidrocodona Bitartrato 2,5 mg).

Forma farmacéutica: Solución Oral

#### Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

#### Contraindicaciones:

Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona. La hidrocodona y el acetaminofén se contraindican en pacientes con las siguientes condiciones: Depresión respiratoria clínicamente significativa, asma bronquial aguda o grave en un escenario sin supervisión o en ausencia de un equipo de resucitación, obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido íleo paralítico, hipersensibilidad a la hidrocodona o al acetaminofén (por ejemplo, anafilaxia).

#### Precauciones y advertencias

Adicción, abuso y uso indebido

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, una sustancia controlada dentro del listado de sustancias fiscalizadas en Colombia. Como opiáceo, la hidrocodona y el acetaminofén exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Aunque el riesgo de adicción para cualquier individuo es desconocido, este puede ocurrir en pacientes adecuadamente prescritos con hidrocodona y acetaminofén. La adicción puede ocurrir a dosis recomendadas y cuando se abusa o se hace un uso indebido del medicamento.

Evalúe el riesgo de cada paciente a la adicción a los opiáceos, abuso o uso indebido antes de prescribir hidrocodona y acetaminofén, y monitoree todos los pacientes que reciben hidrocodona y acetaminofén para detectar señales de estos comportamientos y condiciones. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debe impedir el manejo adecuado del dolor en ningún paciente. Los pacientes con mayor riesgo pueden ser prescritos con opiáceos como hidrocodona y acetaminofén, pero el uso en estos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso adecuado de la hidrocodona y el acetaminofén junto con un seguimiento intensivo en cuanto a signos de adicción, abuso y uso indebido.

Los opiáceos son buscados por toxicómanos y personas con trastornos de adicción y están sujetos a desviación criminal. Tenga en cuenta estos riesgos cuando prescriba o dispense hidrocodona y acetaminofén. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña necesaria y el asesoramiento al paciente sobre la eliminación adecuada del medicamento no utilizado.

#### Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha informado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de opiáceos, incluso cuando se usan según las recomendaciones.

La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata de inmediato, puede provocar un paro respiratorio y la muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación rigurosa, medidas de apoyo y uso de antagonistas de opiáceos, dependiendo del estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de la depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar los efectos sedantes de los opiáceos.

Si bien puede ocurrir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal en cualquier momento durante el uso de hidrocodona y acetaminofén, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia y después de los aumentos de dosis hidrocodona y acetaminofén.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial una apropiada dosificación y titulación de la dosis hidrocodona y acetaminofén. La sobrevaloración de la posología en la transferencia de pacientes de otro producto opiáceo puede dar como resultado una sobredosis mortal.

La ingesta accidental de hidrocodona y acetaminofén, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis.

#### Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso prolongado de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en abstinencia en el recién nacido. El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata, y requiere tratamiento según protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Observe a los recién nacidos para detectar signos de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y maneje en consecuencia. Informe a las mujeres embarazadas que usan opiáceos durante un período prolongado del riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y asegúrese de que el tratamiento adecuado estará disponible.

Riesgos del uso concomitante o suspensión de los inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4.

El uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén con un inhibidor del CYP3A4, como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, quetoconazol) e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede aumentar las concentraciones plasmáticas de hidrocodona y acetaminofén y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos, lo que puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal, particularmente cuando se añade un inhibidor después de que se haya alcanzado una dosis estable de hidrocodona y acetaminofén. Asimismo, la suspensión de un inductor del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamacepina y la fentoina, en pacientes tratados con hidrocodona y acetaminofén puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la hidrocodona y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos. Cuando se añadan inhibidores del CYP3A4 o se interrumpan inductores del CYP3A4 en pacientes tratados con hidrocodona y acetaminofén, se debe hacer seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considerar la reducción de la dosis de hidrocodona y acetaminofén hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

El uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o la suspensión de un inhibidor del CYP3A4 podría disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, disminuir la eficacia del opiáceo o, posiblemente, conducir a un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado dependencia física a hidrocodona. Cuando se utilicen hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o se suspendan los inhibidores del CYP3A4, haga seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considere aumentar la dosis de opiáceos si es necesario para mantener una analgesia adecuada o si se presentan síntomas de abstinencia de opiáceos.

Riesgos de uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC

La sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol). Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento en comparación con el uso de analgésicos opiáceos solos. Debido a propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se decide prescribir una benzodiacepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescriba las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante. En pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescriba una dosis inicial más baja de la benzodiacepina u otro depresor del SNC que lo indicado en la ausencia de un opiáceo, y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opiáceo en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina o de otro depresor del SNC, prescriba una dosis inicial más baja del analgésico opiáceo y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Haga seguimiento de cerca a los pacientes detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Asesore a los pacientes y a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utilizan hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiacepina u otro depresor del SNC. Evalúe a los pacientes para detectar riesgos de trastornos por uso de sustancias, incluyendo el abuso y el uso indebido de opiáceos, y adviértales del riesgo de sobredosis y muerte asociadas con el uso de depresores del SNC adicionales, incluyendo el alcohol y las drogas ilícitas.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

El uso de hidrocodona y acetaminofén está contraindicado en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un entorno sin seguimiento monitoreo o en ausencia de equipo de reanimación.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Los pacientes tratados con hidrocodona y acetaminofén que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o *cor pulmonale*, y aquellos con una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio, incluso a las dosis recomendadas de hidrocodona y acetaminofén.

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

Es más probable que ocurra depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados, ya que pueden tener una farmacocinética alterada o una depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes y sanos.

Supervise a estos pacientes de cerca, particularmente al iniciar y titular la dosis de hidrocodona y acetaminofén y cuando estas se administren concomitantemente con otros medicamentos que depriman la respiración. Alternativamente, considere el uso de analgésicos no opiáceos en estos pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, usualmente después de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas no específicos y signos que incluyen náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trate con dosis fisiológicas de reemplazo de corticoesteroides. Retire al paciente del opiáceo para permitir que la

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función suprarrenal se recupere. Se pueden probar otros opiáceos, ya que algunos casos reportaron el uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como más probable que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

#### Hipotensión severa

La hidrocodona y el acetaminofén pueden causar hipotensión severa, incluso hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe mayor riesgo en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosificación de la de hidrocodona y el acetaminofén. En pacientes con shock circulatorio, la hidrocodona y el acetaminofén pueden causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evite el uso de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con shock circulatorio.

#### Hepatotoxicidad

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional ya que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o, sin saberlo, toman otros productos que contienen acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén.

Instruya a los pacientes a buscar acetaminofén o APAP en las etiquetas de los envases y a no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes que deben buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

#### Reacciones cutáneas serias

De forma rara, el acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves, tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), las cuales pueden ser fatales. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos de las reacciones cutáneas graves, y se debe suspender el uso del medicamento a la primera aparición de sarpullido de la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### Hipersensibilidad/Anafilaxia

Se han presentado reportes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxia asociados con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyeron inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxia potencialmente mortal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Indique a los pacientes que deben suspender inmediatamente la hidrocodona y el acetaminofén y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescriba hidrocodona y acetaminofén a pacientes con alergia al acetaminofén.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Riesgos de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión craneana o deterioro de la conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO<sub>2</sub> (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), la hidrocodona y el acetaminofén pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO<sub>2</sub> resultante puede aumentar la presión intracraneal. Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar el tratamiento con hidrocodona y acetaminofén.

Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza. Evite el uso de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Riesgos de uso en pacientes con afecciones condiciones gastrointestinales

La hidrocodona y el acetaminofén están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluyendo el íleo paralítico.

La administración de hidrocodona y acetaminofén u otros opiáceos puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con condiciones abdominales agudas.

La hidrocodona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Vigile a los pacientes con enfermedad de las vías biliares, incluyendo pancreatitis aguda, para detectar signos de empeoramiento de su condición.

Riesgo incrementado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La hidrocodona y el acetaminofén pueden aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros escenarios clínicos asociados con convulsiones. Haga seguimiento a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para controlar signos de empeoramiento durante el tratamiento con hidrocodona y acetaminofén.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina y butorfanol) o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que reciben un analgésico opiáceo agonista completo, incluyendo la hidrocodona y el acetaminofén. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos y parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia.

Al interrumpir la administración de hidrocodona y acetaminofén, disminuya gradualmente la dosificación. No suspenda repentinamente en pacientes que han estado recibiendo el medicamento durante todo el día por más de 5 días.

Precauciones

Riesgos para conducir y operar maquinaria

La hidrocodona y el acetaminofén pueden afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Advierta a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria peligrosa, a menos que toleren adecuadamente los efectos de la hidrocodona y el acetaminofén y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Reflejo de la tos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando la hidrocodona y el acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

#### Información para pacientes Adicción, abuso y uso indebido

Informe a los pacientes que el uso de hidrocodona y acetaminofén, incluso cuando se toman según lo recomendado, puede resultar en adicción, abuso y uso indebido, lo que puede conducir a sobredosis y muerte. Indique a los pacientes que no compartan la dosis de hidrocodona y acetaminofén con otras personas y que tomen medidas para proteger el medicamento contra el robo o el uso indebido.

#### Depresión respiratoria potencialmente mortal

Informe a los pacientes sobre el riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal, indicando que el riesgo es mayor al comenzar el tratamiento con hidrocodona y acetaminofén o cuando se aumenta la dosis, y que esto puede ocurrir incluso a las dosis recomendadas. Aconseje a los pacientes cómo reconocer una depresión respiratoria y que busquen atención médica si se desarrolla dificultad respiratoria.

#### Ingestión accidental

Informe a los pacientes que la ingestión accidental, especialmente en niños, puede resultar en depresión respiratoria o muerte. Instruya a los pacientes a tomar medidas para el almacenamiento seguro de la hidrocodona y el acetaminofén y a disponer del medicamento no utilizado botándolas por el excusado.

#### Interacciones con benzodiazepinas y otros depresores del SNC

Informe a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente mortales si se usan la hidrocodona y el acetaminofén con benzodiazepinas y otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, y que no los usen concomitantemente a menos que sean supervisados por un médico.

#### Síndrome serotoninérgico

Informe a los pacientes que la hidrocodona y el acetaminofén podrían causar una afección rara, pero potencialmente mortal, resultante de la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos. Advierta a los pacientes de los síntomas del síndrome serotoninérgico e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si los síntomas aparecen. Instruya a los pacientes que informen a sus médicos si están tomando o planean tomar medicamentos serotoninérgicos.

#### Interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Informe a los pacientes que eviten tomar la hidrocodona y el acetaminofén mientras usan cualquier medicamento que inhiba la monoamino oxidasa. Los pacientes no deben iniciar los IMAO mientras toman hidrocodona y acetaminofén.

#### Dosis diaria máxima de acetaminofén

Informe a los pacientes que no deben tomar más de 3000 mg de acetaminofén por día o 500 mg por toma. Recomiéndeles que llamen a su médico si toman más de la dosis recomendada.

#### Hipotensión

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Informe a los pacientes que la hidrocodona y el acetaminofén pueden causar hipotensión ortostática y síncope. Indique a los pacientes cómo reconocer los síntomas de presión arterial baja y cómo reducir el riesgo de consecuencias serias en caso de que se presente hipotensión (por ejemplo, sentarse o acostarse, levantarse cuidadosamente de una posición sentada o acostada).

#### Anafilaxia

Informe a los pacientes que se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en la formulación de hidrocodona y acetaminofén. Indíqueles cómo reconocer tal reacción y cuándo buscar atención médica.

#### Embarazo

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos: Informe a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que el uso prolongado de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en un síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, el cual puede poner en riesgo la vida si no se reconoce y trata.

Toxicidad embriofetal: Informe a los pacientes con potencial reproductivo que la hidrocodona y el acetaminofén pueden causar daño fetal, e instruya a informar a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospecha de embarazo.

#### Lactancia

Recomiende a las madres lactantes que monitoreen a los bebés por aumento de la somnolencia (más de lo habitual), dificultad respiratoria o flacidez. Indíqueles que busquen atención médica inmediata si se observan estos signos.

#### Esterilidad

Informe a los pacientes que el uso crónico de opiáceos puede causar reducción de la fertilidad. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

#### Insuficiencia suprarrenal

Informe a los pacientes que los opiáceos de la fórmula de hidrocodona y acetaminofén podrían causar insuficiencia suprarrenal, una condición potencialmente mortal. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas y signos no específicos como náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Recomendé a los pacientes que busquen atención médica si experimentan estos síntomas.

#### Instrucciones importantes de administración

Instruya a los pacientes sobre cómo tomar correctamente hidrocodona y acetaminofén.

#### Conducir u operar maquinaria pesada

Informe a los pacientes que la hidrocodona y el acetaminofén pueden alterar la capacidad de realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria pesada. Recomendé a los pacientes que no realicen tales tareas hasta que sepan cómo reaccionarán a la medicación.

#### Estreñimiento

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Informe a los pacientes acerca del potencial de estreñimiento severo, incluyendo instrucciones de manejo y cuándo buscar atención médica.

Disposición de la hidrocodona y el acetaminofén no utilizados  
Aconseje a los pacientes que desechen el medicamento de hidrocodona y acetaminofén sin usar botándolos por el excusado.

#### Pruebas de laboratorio

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

#### Uso pediátrico

La seguridad y efectividad del bitartrato de hidrocodona en la población pediátrica no ha sido establecida.

#### Uso geriátrico

Los pacientes ancianos (de 65 años o más) pueden tener mayor sensibilidad al bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En general, tenga cuidado al seleccionar una dosificación para un paciente anciano, generalmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

La depresión respiratoria es el principal riesgo para los pacientes ancianos tratados con opiáceos, y esta ha ocurrido después de la administración de grandes dosis iniciales a pacientes que no toleran los opiáceos o cuando los opiáceos son administrados conjuntamente con otros agentes que deprimen la respiración. Titule la dosis de del bitartrato de hidrocodona y acetaminofén lentamente en pacientes geriátricos y monitoree de cerca para detectar signos de depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria.

Se sabe que la hidrocodona y el acetaminofén son excretados de manera importante por el riñón, así que el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, siendo útil el monitoreo de la función renal.

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función normal. Use una dosis inicial baja de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia hepática y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función normal. Use una dosis inicial baja de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia renal y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

#### Advertencias sobre excipientes

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Cada 5 mL de solución oral contiene 0,74 mg de sodio.

## Reacciones adversas

### Eventos adversos sin una frecuencia definida

Cardiovasculares: bradicardia, paro cardíaco, shock circulatorio, hipotensión. Sistema nervioso central: ansiedad, obnubilación de la conciencia, coma, mareos, somnolencia, drogodependencia, disforia, euforia, miedo, letargo, malestar, alteraciones mentales, cambios de humor, sedación, estupor. Dermatológicos: piel fría y húmeda, diaforesis, prurito, erupción cutánea. Endocrinológicos y metabólicos: coma hipoglucémico. Gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, malestar gástrico, dispepsia, náuseas, sangre oculta en las heces, úlcera péptica, vómitos. Genitourinarios: nefrotoxicidad, espasmo ureteral, retención urinaria. Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia por deficiencia de hierro, tiempo de sangrado prolongado, trombocitopenia. Hepáticos: necrosis hepática, hepatitis. Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad. Osteomuscular: espasmo del esfínter vesicular. Órganos de los sentidos: pérdida de audición (sobredosis crónica). Renal: necrosis tubular renal. Respiratorio: obstrucción de las vías respiratorias, apnea, disnea, depresión respiratoria (relacionada con la dosis).

### Reportes postcomercialización y / o informes de casos

Hipogonadismo.

## Interacciones

### Inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6

El uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) e inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de la hidrocodona y acetaminofén, lo que puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Estos efectos pueden ser más pronunciados con el uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, particularmente cuando se agrega un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de hidrocodona y acetaminofén.

Después de interrumpir un inhibidor del CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de la hidrocodona disminuirá, lo que resultará en una disminución de la eficacia de los opiáceos o un síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a la hidrocodona y acetaminofén.

Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes. Si se interrumpe un inhibidor del CYP3A4, considere aumentar la dosis de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Haga seguimiento para detectar signos o síntomas de abstinencia de opiáceos.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Inductores de CYP3A4

El uso concomitante de hidrocodona y acetaminofén e inductores de CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína, puede disminuir la concentración plasmática de la hidrocodona, lo que resulta en una disminución de la eficacia o el inicio del síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a la hidrocodona.

Después de interrumpir un inductor de CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inductor, la concentración plasmática de la hidrocodona aumentará, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, y puede causar depresión respiratoria grave.

Si el uso concomitante es necesario, considere aumentar la dosis de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree al paciente para detectar signos y síntomas de abstinencia de opiáceos. Si se interrumpe un inductor del CYP3A4, considere la reducción de la dosis de e hidrocodona y acetaminofén y monitoree para detectar signos de depresión respiratoria.

#### Benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de las benzodiacepinas y otros depresores del SNC, como las benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos, ansiolíticos y calmantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opiáceos, incluyendo alcohol, aumenta el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

#### Medicamentos serotoninérgicos

El uso concomitante de opiáceos con otros medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, medicamentos que afectan el sistema de neurotransmisores de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (previstos para tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), ha resultado en síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda la hidrocodona y el acetaminofén si se sospecha síndrome serotoninérgico.

#### Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO)

El uso concomitante de opiáceos y de IMAO, como la fenelzina, la tranilcipromina o el linezolid, puede manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad opiácea (por ejemplo, depresión respiratoria, coma).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de hidrocodona y acetaminofén no está recomendado en pacientes que toman IMAO o en los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.

Si es necesario el uso urgente de un opiáceo, use dosis de prueba y titulación frecuente de pequeñas dosis para tratar el dolor mientras se observa de cerca de la presión arterial y los signos y síntomas de depresión del SNC y respiratorio.

Combinación de analgésicos opiáceos agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales.

El uso concomitante de opiáceos con otros analgésicos opiáceos, como el butorfanol, la nalbufina y la pentazocina, puede reducir el efecto analgésico de la hidrocodona y acetaminofén y/o precipitar los síntomas de abstinencia.

Aconseje al paciente evitar el uso concomitante de estos medicamentos.

#### Relajantes musculares

Las hidrocodona y acetaminofén pueden mejorar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes del músculo esquelético y producir un mayor grado de depresión respiratoria.

Si está justificado el uso concomitante, monitoree los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria que puedan ser mayores de lo esperado y disminuya la dosis de la hidrocodona y acetaminofén y/o el relajante muscular, según sea necesario.

#### Diuréticos

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de la hormona antidiurética.

Si se justifica el uso concomitante, supervise a los pacientes para detectar signos de disminución de la diuresis y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosis del diurético, según sea necesario.

#### Medicamentos anticolinérgicos

El uso concomitante de medicamentos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo que puede dar lugar a íleo paralítico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria o de motilidad gástrica reducida cuando la hidrocodona y acetaminofén se usan de forma concomitante con medicamentos anticolinérgicos.

Interacciones medicamento / prueba de laboratorio El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

#### Poblaciones especiales

##### Embarazo

Efecto teratogénico: Embarazo categoría C - No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. La hidrocodona y acetaminofén deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: reacciones adversas fetales/neonatales. El uso prolongado de analgésicos opiáceos durante el embarazo con fines médicos o no médicos puede dar lugar al

síndrome de dependencia física en neonatos y síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos poco después del nacimiento.

El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos se presenta como irritabilidad, hiperactividad, patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea y falta de aumento de peso. El inicio, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos varían según el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por el recién nacido. Observe a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y controle en consecuencia.

Trabajo de parto y parto: los opiáceos atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos. Un antagonista opiáceo, como la naloxona, debe estar disponible para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opiáceos en el recién nacido. El uso de la hidrocodona y acetaminofén no se recomienda en mujeres embarazadas, durante o inmediatamente antes del parto, cuando otras técnicas analgésicas son más apropiadas. Los analgésicos opiáceos, incluyendo la hidrocodona y acetaminofén, pueden prolongar el trabajo de parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede ser compensado por una mayor tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto. Monitoree a los neonatos expuestos a analgésicos opiáceos durante el trabajo de parto para detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

#### Lactancia

La hidrocodona está presente en la leche materna. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar hidrocodona y acetaminofén, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante debido al uso de hidrocodona y acetaminofén o en la condición materna subyacente.

Se debe monitorear a los lactantes expuestos a la hidrocodona y acetaminofén a través de la leche materna para detectar exceso de sedación y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en los lactantes cuando se detiene la administración materna de un analgésico opiáceo o cuando se detiene la lactancia materna.

#### Fertilidad

Informe a los pacientes que el uso crónico de opiáceos puede causar reducción de la fertilidad. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Informe a los pacientes que la hidrocodona y acetaminofén pueden alterar la capacidad de realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria pesada. Recomiende a los pacientes que no realicen tales tareas hasta que sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Posología

Nota importante: El alivio del dolor y los eventos adversos deben evaluarse con frecuencia. El compuesto se debe titular individualmente a una dosis que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. El uso de dosis iniciales más altas en pacientes que no son tolerantes a los opioides puede causar depresión respiratoria fatal.

Adultos: La dosis usual de hidrocodona es de 2,5 a 10 mg cada cuatro a seis horas según sea necesario. La dosis máxima de hidrocodona puede estar limitada por el contenido de acetaminofén y debe tenerse en cuenta para la prescripción de un tratamiento. La dosis de acetaminofén que puede ser administrada en 24 horas no debe superar los 4 g al día.

Niños: Se recomienda realizar el tratamiento según el peso del paciente. En niños con un peso inferior a 50 kg la dosis inicial habitual de hidrocodona está entre 0,1 a 0,2 mg/kg cada cuatro a seis horas. En Niños de 50 kg o más la dosis inicial habitual de hidrocodona está entre 5 a 10 mg de hidrocodona cada cuatro a seis horas.

Para el caso de Fenalgex Solución Oral, podría considerarse el siguiente esquema.

Peso	Edad	Dosis	Dosis máxima diaria
		Cada 4 a 6 horas	6 dosis al día
12 a 15 kg	2 a 3 años	3,75 mL	22,5 mL
16 a 22 kg	4 a 6 años	5 mL	30 mL
23 a 31	7 a 9 años	7,5 mL	45 mL
32 a 45 kg	10 a 13 años	10 mL	60 mL
46 kg y más	14 años - adultos	15 mL	90 mL

Para reducir el riesgo de hepatotoxicidad, limite la dosis diaria a menos de 75 mg/kg/día (máximo de cinco dosis diarias), sin exceder los 4 gramos al día. Si bien las dosis recomendadas generalmente se consideran seguras, se ha informado hepatotoxicidad (raramente) incluso con dosis por debajo de las recomendaciones.

Se recomienda usar siempre la dosis efectiva más baja. El tratamiento de pacientes que nunca han recibido opioides se debe iniciar en el límite inferior del rango de dosificación. Para el tratamiento del dolor agudo, se debe usar la dosis más baja que logre un control del dolor por un periodo entre tres y máximo siete días.

Se tienen datos limitados en población menor de 2 años, por lo que no se recomienda el uso por debajo de esta edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración para la asociación de dosis fija de 100 mL de solución oral contiene Acetaminofén 2,16 g; Hidrocodona Bitartrato Sesquihidrato equivalente a Hidrocodona Bitartrato 0,05 g. La Sala informa al interesado que en el Acta 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2., se hizo llamado a revisión de oficio a productos que contengan asociaciones de opioides incluidos en la Lista 1 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) como lo es la hidrocodona para que justifique su permanencia en el mercado.

Adicionalmente, la Sala reitera que es importante limitar la existencia de asociaciones a dosis fijas de principios activos que requieren con frecuencia individualización o ajuste posológico lo cual se dificulta con estas asociaciones, asunto de especial relevancia en el tratamiento del dolor.

Así mismo, el uso de asociaciones de principios activos a dosis fijas tiene especial interés para mejorar la adherencia en tratamientos crónicos y tiene poco sentido para el manejo a corto plazo, y el uso de opioides en el largo plazo debe limitarse al máximo por los riesgos asociados.

Finalmente, la Sala encuentra que el inserto que allega corresponde a una marca comercial, titular, forma farmacéutica y concentración diferentes a la del producto de la referencia.

### 3.1.5.2 KOZENIS 50 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20239141  
Radicado : 20221228216  
Fecha : 29/09/2022  
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada tableta dispersable contiene tafenoquina succinato equivalente a tafenoquina 50 mg

Forma farmacéutica: Tabletas dispersables

Indicaciones:

KOZENIS en combinación con cloroquina está indicado para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria provocada por Plasmodium vivax.

Contraindicaciones:

KOZENIS está contraindicado en los siguientes casos:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido (véase Advertencias y Precauciones).
- Embarazo (véase Embarazo).
- Lactancia de un bebé con deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de G6PD del lactante (véase Lactancia).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8- otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de KOZENIS.

## Precauciones y Advertencias

### Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD

Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir KOZENIS (véase Contraindicaciones). Se debe evitar la administración de KOZENIS a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal (véase Estudios clínicos). Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

### Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina (véase Reacciones Adversas). En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

### Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales) (véase Reacciones Adversas). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de KOZENIS, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar KOZENIS a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

### Propiedades de acción prolongada de Tafenoquina

Debido a la larga vida media de tafenoquina, las potenciales reacciones adversas al inicio y/o la duración podrían retardarse hasta tres meses. Advierta a los pacientes de buscar atención médica si ocurrieran reacciones retardadas.

## Reacciones adversas

### Datos de estudios clínicos

El perfil de reacciones adversas al medicamento en pacientes de 16 años y mayores se evaluó en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, que incluyen un total de 483 pacientes a los que se les administró tafenoquina de 300 mg en una dosis oral única coadministrada con fosfato de cloroquina (600 mg de base libre en los Días 1 y 2 con 300 mg de base libre en el Día 3). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo y el tercero fue controlado con activo. El perfil de seguridad también fue informado por estudios clínicos de apoyo, algunos de los cuales incluyeron

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

voluntarios sanos que recibieron la dosis indicada. En el programa de desarrollo clínico que respalda la aprobación de la dosis única de 300 mg, un total de 810 sujetos recibieron una dosis única de tafenoquina de 300 mg (> 4000 sujetos recibieron KOZENIS, incluso en otras dosis o esquemas).

A continuación, se presentan las reacciones adversas por clase de órgano – sistema corporal de MedDRA y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	< 1 en 1,000

Clase órgano - sistema	Muy común	Común	Poco común	Rara
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>		Hemoglobina baja Metahemoglobina elevada		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	Ansiedad	Sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea Mareo	Somnolencia	
<i>Trastornos oculares</i>			Fotofobia Queratopatía vortex	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea Vómito		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Alanina aminotransferasa elevada	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Creatinina sanguínea elevada		

#### Población pediátrica

Con base en los datos del estudio TAF113577 (n=60), en pacientes pediátricos de por lo menos 2 años (que pesen por lo menos 5 kg) a 15 años, no hubo tipos de reacciones adversas adicionales a las observadas en la población adulta. Sin embargo, vómito fue reportado en 20%

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(12/60) de pacientes que recibieron la dosis recomendada de tabletas de 150 mg o tabletas de 50 mg una vez al día. De estos pacientes, 5 pacientes presentaron vómito y 2 pacientes escupieron el medicamento dentro de los 60 minutos posteriores a la administración y requirieron una nueva dosis.

#### Interacciones

KOZENIS es un inhibidor de los transportadores humanos OCT2 y MATE in vitro y potencialmente puede dar como resultado un incremento en la exposición a sus sustratos (por ejemplo, dofetilida) (véase Farmacocinética). Existe un riesgo menor de acidosis láctica debida al incremento en la exposición a metformina secundaria al bloqueo de estos transportadores. Por tanto, se recomienda utilizar KOZENIS con precaución si se toma al mismo tiempo que metformina. Los fármacos con índice terapéutico estrecho que son sustratos de los transportadores renales OCT2 y MATE no se deben coadministrar (por ejemplo, fenformina, buformina, dofetilida, procainamida y pilsicainida).

#### Poblaciones Especiales

##### Fertilidad

Estudios en animales indican que KOZENIS no tiene efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni femenina en concentraciones comparables con las que se alcanzan con la dosis humana recomendada (véase Información preclínica).

##### Embarazo

KOZENIS está contraindicado en el embarazo. Existe el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD; y, aun cuando una mujer embarazada no tenga deficiencia de G6PD, el feto podría presentarla.

Se desconoce el efecto de KOZENIS sobre el embarazo en humanos. No se ha observado fetotoxicidad en ratas preñadas en dosis equivalentes a la exposición clínica con base en comparaciones del área de superficie corporal. Sin embargo, hubo un incremento en abortos de conejas preñadas en dosis equivalentes a 0.4 veces la exposición clínica con base en comparaciones del área de superficie corporal. (véase Información preclínica).

Las mujeres en edad reproductiva se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con KOZENIS y evitar el embarazo durante los 3 meses posteriores a la administración de KOZENIS.

##### Lactancia

Se desconoce también si KOZENIS es excretado en la leche humana. KOZENIS no se debe utilizar durante la lactancia cuando el bebé tenga deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de la enzima en el lactante, debido a que puede ocurrir anemia hemolítica (véase Contraindicaciones).

KOZENIS sólo se debe administrar a una madre en periodo de lactancia si el beneficio esperado justifica el riesgo para el lactante que no presenta deficiencia de G6PD. Es necesario tomar en cuenta la larga vida media de tafenoquina, debido a que el medicamento podría estar presente en la circulación sistémica 3 meses después del tratamiento con KOZENIS (véase Farmacocinética).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Forma farmacéutica

Tabletas recubiertas dispersables.

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles KOZENIS (véase Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

KOZENIS deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

KOZENIS debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica (véase Farmacocinética).

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados por vómito (o por escupir su dosis) (véase Reacciones Adversas). La re-dosificación no debe intentarse más de una vez y no se recomienda si el vómito ocurre 60 minutos o más después de la dosis inicial.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por *P. vivax* recurrente con KOZENIS después de la dosis inicial.

No se recomienda el uso concomitante de KOZENIS y dihidroartemisinina- piperquina (véase Estudios Clínicos). No se ha establecido la eficacia y seguridad de KOZENIS con otros agentes antimalaria diferentes a cloroquina. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda cloroquina.

Método de administración

Adolescentes, niños y lactantes (de por lo menos 6 meses) que pesen de 5 kg a 35 kg

La dosis recomendada de KOZENIS tabletas dispersables está determinada según el peso y se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis de tabletas dispersables para pacientes de al menos 6 meses y con peso entre 5 kg y 35 kg.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peso corporal (kg)	Dosis Diaria Total	Número de Tabletas
≥5 a ≤10	50 mg	Una tableta dispersable de 50 mg
>10 a ≤20	100 mg	Dos tabletas dispersables de 50 mg
>20 a ≤35	200 mg	Cuatro tabletas dispersables de 50 mg

La(s) tableta(s) debe(n) ser completamente dispersada(s) antes de ser ingerida(s). Solo debe usarse agua para la dispersión. La cantidad de agua para la dispersión dependerá del número de tabletas prescritas (véase Uso y Manejo e Inserto de Instrucciones de Uso para el Paciente).

Personas de la tercera edad (65 años o más)

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes (véase Farmacocinética).

Insuficiencia renal

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

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 GDS05/IP101 de 06 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado 20221228216
- Información para Prescribir Versión GDS05/IP101 de 06 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado 20221228216

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración tableta dispersable que contiene

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tafenoquina succinato equivalente a tafenoquina 50 mg. El interesado allegó como soporte el estudio TAF113577 (TEACH): Estudio fase IIb, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para evaluar la farmacocinética, seguridad y eficacia de tafenoquina (SB-252263, WR238605) en el tratamiento de pacientes pediátricos con malaria causada por *Plasmodium vivax*. 60 pacientes (de al menos 2 a 15 años de edad) con infección confirmada por *P. vivax* y niveles de G6PD normales superiores o iguales al 70% fueron tratados con fosfato de cloroquina según las directrices locales, seguido de una dosis de tafenoquina basada en el peso el día 1 (como dosis única tomada con alimentos). Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron negativo para *Plasmodium falciparum* al inicio del estudio. El ensayo estaba abierto a pacientes de entre 6 meses y 2 años (con un peso mínimo de 5 kg), pero no se incluyó a ningún paciente ni de este grupo etario ni de este peso.

Los datos de eficacia de este ensayo son limitados, ya que el estudio no fue controlado y no se concibió como un estudio de eficacia. Su objetivo era probar la formulación dispersable de tafenoquina y desarrollar un algoritmo para la dosificación basada en el peso en lactantes pequeños mediante un análisis farmacocinético poblacional.

Todos los pacientes reclutados (N=60) tenían parasitemia por *P. vivax* confirmada microscópicamente al inicio del estudio y 58/60 (97%) fueron dosificados con éxito.

Los resultados de la eficacia sin recidivas a los 4 meses de la administración se basaron en la población microbiológica con intención de tratar (n=60). La estimación global de Kaplan Meier de la tasa libre de recurrencia a los 4 meses fue del 95% (IC del 95%: 85%, 98%).

El perfil de eventos adversos en este ensayo fue similar al observado anteriormente en la población adulta. Sin embargo, se notificaron vómitos en 12/60 (20%) de los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de 150 mg comprimidos o 50 mg comprimidos como dosis única. De estos pacientes, 5 vomitaron y 2 escupieron la medicación en los 60 minutos siguientes a la administración, requiriendo una nueva dosificación.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:**

Cada tableta dispersable contiene tafenoquina succinato equivalente a tafenoquina 50 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas dispersables

**Indicaciones:**

**Tafenoquina está indicada, en combinación con cloroquina, para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria por *Plasmodium vivax*.**

**Contraindicaciones:**

**KOZENIS está contraindicado en los siguientes casos:**



- Deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido (véase Advertencias y Precauciones).
- Embarazo (véase Embarazo).
- Lactancia de un bebé con deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de G6PD del lactante (véase Lactancia).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8- otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de KOZENIS.

## Precauciones y Advertencias

### No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores a 2 años.

#### Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD

Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD o estado de G6PD desconocido, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir KOZENIS (véase Contraindicaciones). Se debe evitar la administración de KOZENIS a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal (véase Estudios clínicos). Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

#### Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina (véase Reacciones Adversas). En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

#### Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales) (véase Reacciones Adversas). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de KOZENIS, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar KOZENIS a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

#### Propiedades de acción prolongada de Tafenoquina

Debido a la larga vida media de tafenoquina, las potenciales reacciones adversas al inicio y/o la duración podrían retardarse hasta tres meses. Advierta a los pacientes de buscar atención médica si ocurrieran reacciones retardadas.

#### Reacciones adversas

#### Datos de estudios clínicos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de reacciones adversas al medicamento en pacientes de 16 años y mayores se evaluó en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, que incluyen un total de 483 pacientes a los que se les administró tafenoquina de 300 mg en una dosis oral única coadministrada con fosfato de cloroquina (600 mg de base libre en los Días 1 y 2 con 300 mg de base libre en el Día 3). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo y el tercero fue controlado con activo. El perfil de seguridad también fue informado por estudios clínicos de apoyo, algunos de los cuales incluyeron voluntarios sanos que recibieron la dosis indicada. En el programa de desarrollo clínico que respalda la aprobación de la dosis única de 300 mg, un total de 810 sujetos recibieron una dosis única de tafenoquina de 300 mg (> 4000 sujetos recibieron KOZENIS, incluso en otras dosis o esquemas).

A continuación, se presentan las reacciones adversas por clase de órgano – sistema corporal de MedDRA y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	< 1 en 1,000

Clase órgano - sistema	Muy común	Común	Poco común	Rara
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>		Hemoglobina baja Metahemoglobina elevada		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio	Ansiedad	Sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea Mareo	Somnolencia	
<i>Trastornos oculares</i>			Fotofobia Queratopatía vortex	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea Vómito		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Alanina aminotransferasa elevada	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Creatinina sanguínea elevada		

### Población pediátrica

Con base en los datos del estudio TAF113577 (n=60), en pacientes pediátricos de por lo menos 2 años (que pesen por lo menos 5 kg) a 15 años, no hubo tipos de reacciones adversas adicionales a las observadas en la población adulta. Sin embargo, vómito fue reportado en 20% (12/60) de pacientes que recibieron la dosis recomendada de tabletas de 150 mg o tabletas de 50 mg una vez al día. De estos pacientes, 5 pacientes presentaron vómito y 2 pacientes escupieron el medicamento dentro de los 60 minutos posteriores a la administración y requirieron una nueva dosis.

### Interacciones

**KOZENIS** es un inhibidor de los transportadores humanos OCT2 y MATE in vitro y potencialmente puede dar como resultado un incremento en la exposición a sus sustratos (por ejemplo, dofetilida) (véase Farmacocinética). Existe un riesgo menor de acidosis láctica debida al incremento en la exposición a metformina secundaria al bloqueo de estos transportadores. Por tanto, se recomienda utilizar **KOZENIS** con precaución si se toma al mismo tiempo que metformina. Los fármacos con índice terapéutico estrecho que son sustratos de los transportadores renales OCT2 y MATE no se deben coadministrar (por ejemplo, fenformina, buformina, dofetilida, procainamida y pilsicainida).

Acta No. 11 de 2023 SEM

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

## Poblaciones Especiales

### Fertilidad

Estudios en animales indican que KOZENIS no tiene efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni femenina en concentraciones comparables con las que se alcanzan con la dosis humana recomendada (véase Información preclínica).

### Embarazo

KOZENIS está contraindicado en el embarazo. Existe el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD; y, aun cuando una mujer embarazada no tenga deficiencia de G6PD, el feto podría presentarla.

Se desconoce el efecto de KOZENIS sobre el embarazo en humanos. No se ha observado fetotoxicidad en ratas preñadas en dosis equivalentes a la exposición clínica con base en comparaciones del área de superficie corporal. Sin embargo, hubo un incremento en abortos de conejas preñadas en dosis equivalentes a 0.4 veces la exposición clínica con base en comparaciones del área de superficie corporal. (véase Información preclínica). Las mujeres en edad reproductiva se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con KOZENIS y evitar el embarazo durante los 3 meses posteriores a la administración de KOZENIS.

### Lactancia

Se desconoce también si KOZENIS es excretado en la leche humana. KOZENIS no se debe utilizar durante la lactancia cuando el bebé tenga deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de la enzima en el lactante, debido a que puede ocurrir anemia hemolítica (véase Contraindicaciones).

KOZENIS sólo se debe administrar a una madre en periodo de lactancia si el beneficio esperado justifica el riesgo para el lactante que no presenta deficiencia de G6PD. Es necesario tomar en cuenta la larga vida media de tafenoquina, debido a que el medicamento podría estar presente en la circulación sistémica 3 meses después del tratamiento con KOZENIS (véase Farmacocinética).

### Vía de administración: oral

### Dosificación y grupo etario

#### Forma farmacéutica

Tabletas recubiertas dispersables.

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles KOZENIS (véase Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

KOZENIS deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

KOZENIS debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica (véase Farmacocinética).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados por vómito (o por escupir su dosis) (véase Reacciones Adversas). La re-dosificación no debe intentarse más de una vez y no se recomienda si el vómito ocurre 60 minutos o más después de la dosis inicial.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por *P. vivax* recurrente con KOZENIS después de la dosis inicial.

No se recomienda el uso concomitante de KOZENIS y dihidroartemisinina- piperquina (véase Estudios Clínicos). No se ha establecido la eficacia y seguridad de KOZENIS con otros agentes antimalaria diferentes a cloroquina. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda cloroquina.

#### Método de administración

#### Adolescentes y niños $\geq 2$ años que pesen de 10 kg a 35 kg.

La dosis recomendada de KOZENIS tabletas dispersables está determinada según el peso y se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis de tabletas dispersables para pacientes  $\geq 2$  años.

Peso corporal (kg)	Dosis Diaria total	Número de tabletas
$\leq 10$	50 mg	Una tableta dispersable de 50 mg
$>10$ a $\leq 20$	100 mg	Dos tabletas dispersables de 50 mg
$>20$ a $\leq 35$	200 mg	Cuatro tabletas dispersables de 50 mg

La(s) tableta(s) debe(n) ser completamente dispersada(s) antes de ser ingerida(s). Solo debe usarse agua para la dispersión. La cantidad de agua para la dispersión dependerá del número de tabletas prescritas (véase Uso y Manejo e Inserto de Instrucciones de Uso para el Paciente).

#### Personas de la tercera edad (65 años o más)

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes (véase Farmacocinética).

#### Insuficiencia renal

KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.

### Insuficiencia hepática

**KOZENIS no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que KOZENIS se administra en una dosis única de una sola administración.**

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

**Norma farmacológica: 4.2.3.0.N10**

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

### 3.1.5.3 MIDEXEL

Expediente :20234092  
Radicado :20221159329  
Fecha :29/07/2022  
Interesado : EXELTIS SAS

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

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

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

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

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

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

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

Eliminación alterada del midazolam

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Uso concomitante con otras benzodiazepinas

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

#### Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

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

#### Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

#### Sodio

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

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

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

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

Muy raras:  $< 1/10.000$

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

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

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

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

## Interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

#### Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

#### Antiepilépticos

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

#### Bloqueadores de los canales de calcio

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

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

#### Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

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

#### Xantinas

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

#### Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

#### Relajantes musculares

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

#### Nabilona

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

#### Medicamentos que inhiben el CYP3A4

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

#### Alimentos

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

#### Antifúngicos azólicos

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

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

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

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

#### Antibióticos macrólidos

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

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

#### Inhibidores de la proteasa para el VIH

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

#### Otros medicamentos

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

#### Medicamentos que inducen CYP3A4

##### Rifampicina

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

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor

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

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

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

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

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

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

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

#### Poblaciones Especiales

##### Población pediátrica

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

##### Insuficiencia renal

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

##### Insuficiencia hepática

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

Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

#### Dosificación y grupo etario

##### Posología:

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

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

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

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221159329

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado presentar Plan de Gestión de Riesgo (PGR), teniendo en cuenta el riesgo de errores de medicación dado que el medicamento no es para ser administrado por un profesional de la salud, se administra en un momento de crisis y el riesgo de broncoaspiración, entre otros.

Finalmente, la Sala le informa al interesado que debe surtir trámites independientes de solicitud de registros sanitarios para cada uno de los volúmenes, dado que la CIRCULAR 1000-131-18 solo aplica para soluciones inyectables.

#### 3.1.5.4 MIDEXEL® 2.5

Expediente :20234116

Radicado :20221159649

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha :29/07/2022  
Interesado : EXELTIS SAS

**Composición:**

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 0,5 ml (2.5 mg / 0.5 mL)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

**Indicaciones:**

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

**Contraindicaciones:**

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

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

**Precauciones y Advertencias**

Insuficiencia respiratoria

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

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

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

**Eliminación alterada del midazolam**

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

**Uso concomitante con otras benzodiazepinas**

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

**Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía**

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

**Amnesia**

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

**Sodio**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

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

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

Muy raras:  $< 1/10.000$

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

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

Acta No. 11 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	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

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

Bloqueadores de los canales de calcio

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

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

Xantinas

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

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

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

Nabilona

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

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

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

Alimentos

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

Antifúngicos azólicos

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

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

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

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

Antibióticos macrólidos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

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

#### Inhibidores de la proteasa para el VIH

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

#### Otros medicamentos

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

#### Medicamentos que inducen CYP3A4

##### Rifampicina

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

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

#### Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

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

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

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

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

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

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

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

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

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

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221159649

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado presentar Plan de Gestión de Riesgo (PGR), teniendo en cuenta el riesgo de errores de medicación dado que el medicamento no es para ser administrado por un profesional de la salud, se administra en un momento de crisis y el riesgo de broncoaspiración, entre otros.

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1 DYNAPAR QPS SOLUCIÓN TÓPICA

Expediente : 20238852  
Radicado : 20221223137  
Fecha : 27/09/2022  
Interesado : TROIKA PHARMACEUTICAL LIMITED

Composición:

Cada mL contiene diclofenaco dietilamino equivalente a diclofenaco sódico 40 mg

Forma farmacéutica: solución tópica

Indicaciones:

Está indicado para el alivio sintomático del dolor y la inflamación de moderados a intensos asociados con: lumbalgia, esguinces y distensiones, traumatismo cerrado de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, forma localizada de reumatismo de tejidos blandos como bursitis subacromial, epicondilitis, bursitis trocantérica, bursitis anserina y fibromialgia, artritis de articulaciones superficiales como rodillas, manos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al diclofenaco, ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Paciente con asma o en paciente, cuando los ataques de asma, urticaria o

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

rinitis aguda son precipitados por ácido acetilsalicílico u otro AINE. Niños y adolescentes menores de 14 años. Durante el último trimestre del embarazo.

### Precauciones y Advertencias

Debe evitarse el contacto con los ojos o las mucosas y no debe ingerirse. No se recomienda al uso con apósitos oclusivos. Se han informado reacciones de fotosensibilidad con el uso tópico de diclofenaco. Se debe advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar directa después de la aplicación. Interrumpa el tratamiento si se desarrolla una erupción cutánea después de la aplicación. Debe usarse con precaución con AINE orales ya que puede aumentar la incidencia de efectos sistémicos indeseables. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, diátesis hemorrágica o enfermedad inflamatoria intestinal, ya que se han notificado casos aislados de tales casos con diclofenaco tópico. No se debe mezclar ni aplicar con otro agente tópico.

### Reacciones adversas

En el ensayo clínico de fase III de Dynapar QPS, no se informó ningún evento adverso. Sin embargo, la aplicación tópica de diclofenaco puede estar asociada con efectos adversos locales en el sitio de aplicación.

Piel: Irritación local, prurito, exantema, eczema, eritema (incluyendo en casos raros eritema ampolloso), urticaria, dermatitis de contacto, dermatitis de contacto con vesículas, etc.

Se han notificado casos aislados de erupción cutánea generalizada, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones de fotosensibilidad en pacientes que utilizan preparaciones tópicas de AINE.

### Interacciones

Cuando se usa según la dosis recomendada, la disponibilidad sistémica de diclofenaco de DYNAPAR QPS es muy baja en comparación con la formulación oral de diclofenaco. Por lo tanto, se reduce el riesgo de interacciones medicamentosas con otros medicamentos orales. El ácido acetilsalicílico u otros AINE concurrentes pueden resultar en una mayor incidencia de reacciones Adversas.

Vía de administración: tópica

### Dosificación y grupo etario

Dynapar QPS es solo para uso externo y no debe administrarse por vía oral. No debe aplicarse sobre ninguna mucosa, herida abierta, corte o piel enferma.

Se debe advertir al paciente que se asegure de que el sitio de aplicación esté limpio y seco antes de aplicar DYNAPAR QPS.

Antes de usar DYNAPAR QPS por primera vez, cebe la bomba rociándola en el aire 2 o 3 veces. Sobre la zona afectada, se deben aplicar 4 golpes de bombeo (0,4 ml equivalentes a 16 mg de diclofenaco sódico) 4 veces al día a intervalos regulares. El número de golpes de bomba a aplicar puede ser mayor o menor dependiendo del área a tratar. No se debe exceder la dosis única

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

máxima de 10 bombeos y la dosis diaria máxima de 40 bombeos (4 ml equivalentes a 160 mg de diclofenaco sódico). Debe rociarse desde una distancia de 6 a 8 pulgadas del sitio de aplicación.

DYNAPAR QPS es una solución no acuosa, por lo que el patrón de rociado no será como el patrón de rociado de soluciones acuosas o aerosoles. El objetivo principal del sistema de pulverización es garantizar una dosificación precisa con cada pulverización de dosis medida, que suministra 0,1 ml de solución. Después de aplicar el número requerido de pulverizaciones, extienda la solución suavemente con la punta de su dedo.

Se debe indicar al paciente que no masajee el área tratada después de la aplicación. Se debe advertir al paciente que evite el lavado o el contacto del área tratada con ropa u otros objetos durante 8 a 10 minutos después de la aplicación. Se recomienda utilizar la dosis eficaz más baja durante el período más breve.

El tratamiento puede interrumpirse cuando los síntomas (dolor y/o hinchazón) hayan remitido.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si el dolor y/o la hinchazón no mejoran o si empeoran en 7 días. Cuando se requiera durante más de 7 días, se debe recomendar a los pacientes que lo usen según lo recomendado por el médico.

Condición de venta: venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto V.I.DQ.COL.E-01 allegado mediante radicado 20221223137

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

**Composición:**

Cada mL contiene diclofenaco dietilamino equivalente a diclofenaco sódico 40 mg

**Forma farmacéutica:** solución tópica

**Indicaciones:**

Está indicado para el alivio sintomático del dolor y la inflamación de moderados a intensos asociados con: lumbalgia, esguinces y distensiones, traumatismo cerrado de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, forma localizada de reumatismo de tejidos blandos como bursitis subacromial, epicondilitis, bursitis trocantérica, bursitis anserina y fibromialgia, artritis de articulaciones superficiales como rodillas, manos.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al diclofenaco, ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Paciente con asma o en paciente, cuando los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por ácido acetilsalicílico u otro AINE. Niños y adolescentes menores de 14 años. Durante el último trimestre del embarazo.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Precauciones y Advertencias

Debe evitarse el contacto con los ojos o las mucosas y no debe ingerirse. No se recomienda al uso con apósitos oclusivos. Se han informado reacciones de fotosensibilidad con el uso tópico de diclofenaco. Se debe advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar directa después de la aplicación. Interrumpa el tratamiento si se desarrolla una erupción cutánea después de la aplicación. Debe usarse con precaución con AINE orales ya que puede aumentar la incidencia de efectos sistémicos indeseables. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, diátesis hemorrágica o enfermedad inflamatoria intestinal, ya que se han notificado casos aislados de tales casos con diclofenaco tópico. No se debe mezclar ni aplicar con otro agente tópico.

## Reacciones adversas

En el ensayo clínico de fase III de Dynapar QPS, no se informó ningún evento adverso. Sin embargo, la aplicación tópica de diclofenaco puede estar asociada con efectos adversos locales en el sitio de aplicación.

Piel: Irritación local, prurito, exantema, eczema, eritema (incluyendo en casos raros eritema ampolloso), urticaria, dermatitis de contacto, dermatitis de contacto con vesículas, etc.

Se han notificado casos aislados de erupción cutánea generalizada, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones de fotosensibilidad en pacientes que utilizan preparaciones tópicas de AINE.

## Interacciones

Cuando se usa según la dosis recomendada, la disponibilidad sistémica de diclofenaco de DYNAPAR QPS es muy baja en comparación con la formulación oral de diclofenaco. Por lo tanto, se reduce el riesgo de interacciones medicamentosas con otros medicamentos orales. El ácido acetilsalicílico u otros AINE concurrentes pueden resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas.

## Vía de administración: tópica

## Dosificación y grupo etario

Dynapar QPS es solo para uso externo y no debe administrarse por vía oral. No debe aplicarse sobre ninguna mucosa, herida abierta, corte o piel enferma.

Se debe advertir al paciente que se asegure de que el sitio de aplicación esté limpio y seco antes de aplicar DYNAPAR QPS.

Antes de usar DYNAPAR QPS por primera vez, cebe la bomba rociándola en el aire 2 o 3 veces. Sobre la zona afectada, se deben aplicar 4 golpes de bombeo (0,4 ml equivalentes a 16 mg de diclofenaco sódico) 4 veces al día a intervalos regulares. El número de golpes de bomba a aplicar puede ser mayor o menor dependiendo del área a tratar. No se debe exceder la dosis única máxima de 10 bombeos y la dosis diaria máxima de 40 bombeos (4 ml equivalentes a 160 mg de diclofenaco sódico). Debe rociarse desde una distancia de 6 a 8 pulgadas del sitio de aplicación.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**DYNAPAR QPS es una solución no acuosa, por lo que el patrón de rociado no será como el patrón de rociado de soluciones acuosas o aerosoles. El objetivo principal del sistema de pulverización es garantizar una dosificación precisa con cada pulverización de dosis medida, que suministra 0,1 ml de solución. Después de aplicar el número requerido de pulverizaciones, extienda la solución suavemente con la punta de su dedo.**

**Se debe indicar al paciente que no masajee el área tratada después de la aplicación. Se debe advertir al paciente que evite el lavado o el contacto del área tratada con ropa u otros objetos durante 8 a 10 minutos después de la aplicación. Se recomienda utilizar la dosis eficaz más baja durante el período más breve.**

**El tratamiento puede interrumpirse cuando los síntomas (dolor y/o hinchazón) hayan remitido.**

**Se debe indicar al paciente que consulte al médico si el dolor y/o la hinchazón no mejoran o si empeoran en 7 días. Cuando se requiera durante más de 7 días, se debe recomendar a los pacientes que lo usen según lo recomendado por el médico.**

**Condición de venta: venta libre**

**Norma farmacológica: 5.2.0.0.N30**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V.I.DQ.COL.E-01 allegado mediante radicado 20221223137.**

### **3.1.9 Modificación de dosificación y posología**

#### **3.1.9.1 MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG**

Expediente : 19934076 / 19934077  
Radicado : 20201257478 / 20201257480  
Fecha : 30/12/2020  
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta cubierta (gastro resistente) contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 360 mg
- Cada tableta contiene micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 180 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones:

Se incluye en las contraindicaciones: embarazo y lactancia.

Se incluye en advertencias y precauciones: mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia se asocia con un aumento del riesgo de aborto, incluido el aborto espontáneo infecciones se ha comunicado una reactivación de la hepatitis B (HBV) o C (HCV) en pacientes tratados con inmunodepresores, como myfortic y mifofenolato mofetilo que son derivados del ácido

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

micofenólico. Se recomienda vigilar los signos clínicos y analíticos de infección activa por HBV o HCV.

Se incluye en las advertencias:

Se han reportado caos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.

Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Se incluye en las precauciones:

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

- se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

**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 NPI NA de 21 de Septiembre de 2020 allegado mediante radicado inicial



- Información para prescribir NPI NA de 21 de Septiembre de 2020 allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta versión NSS NA Versión 3.0 de 21 de Septiembre de 2020 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastroresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Si los pacientes están recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MFM), el tratamiento puede sustituirse por 720 mg de Myfortic dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg).

Población destinataria general

El tratamiento con Myfortic debe ser instituido y mantenido por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

En los pacientes que acaban de recibir un trasplante se debe empezar a administrar Myfortic en el plazo máximo de 48 horas desde la intervención.

Myfortic puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten un retraso del funcionamiento del riñón trasplantado durante el postoperatorio (véase el apartado Farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con disfunción renal crónica severa (filtración glomerular  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes receptores de un trasplante renal que padezcan una hepatopatía parenquimatosa severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han demostrado la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos con trasplante renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Tratamiento durante los episodios de rechazo

El rechazo del injerto renal no afecta la farmacocinética del ácido micofenólico; no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic.

#### Modo de administración

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse, para así no dañar la integridad del recubrimiento gastrorresistente (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA e INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

#### Nuevas contraindicaciones

Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN). Embarazo y lactancia.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina- fosforribosiltransferasa (HGPRT)

Myfortic es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH). Por lo tanto, en teoría, no debe administrarse a los pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), como los aquejados de síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

#### Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de gestación malograda, incluidos el aborto espontáneo y malformaciones congénitas. En las mujeres con capacidad de procrear no debe iniciarse el tratamiento con Myfortic hasta obtener una prueba de embarazo negativa. La información relativa al uso durante el embarazo y a los requisitos en materia de anticoncepción figura en el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Myfortic no debe usarse durante la lactancia materna (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

#### Neoplasias malignas

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores basados en varios fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de aparición de linfomas u otras neoplasias malignas, en especial de la piel (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Dicho riesgo guarda relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de la piel es limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta llevando ropa protectora y usando un filtro solar con un factor de protección elevado.

#### Infecciones

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es preciso indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, la aparición imprevista de hematomas, las hemorragias o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la propensión a contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemias (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se han comunicado casos de reactivación de una hepatitis B (VHB) o C (VHC) en pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos, Myfortic y el MFM, que son derivados del AMF. Se recomienda vigilar la aparición de signos clínicos y analíticos de infección activa por el VHB o el VHC. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del AMF como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Por lo general, en los pacientes afectados se daban factores de riesgo de LMP, como estar recibiendo un tratamiento inmunodepresor o padecer una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y valorar la conveniencia de consultar a un neurólogo en caso de que la situación clínica lo indique. En el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten deterioro de la función renal debe considerarse la nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK (poliomavirus humano de tipo 1) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe estudiarse la conveniencia de reducir la inmunodepresión total, si bien esta disminución puede poner en peligro el injerto.

#### Discrasias sanguíneas

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p. ej., neutropenia o anemia; véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), que pueden guardar relación con el propio AMF, medicamentos concomitantes, infecciones víricas o una combinación de estas causas. A los pacientes en tratamiento con Myfortic se les deben realizar hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer mes, y mensuales durante el resto del primer año. Si aparece una discrasia sanguínea (p. ej., neutropenia con una cifra absoluta de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia), puede ser conveniente interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados simultáneamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMF inducen la AEP; se desconoce asimismo la contribución relativa de los otros inmunodepresores y las combinaciones de estos en un esquema terapéutico inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias sanguíneas (véase anteriormente). En algunos casos, la AEP fue reversible y remitió al reducir la dosis del derivado del AMF o suspenderlo. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión puede poner en peligro el injerto. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, el tratamiento con Myfortic solo debe modificarse con una supervisión apropiada.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Vacunas

Es preciso informar a los pacientes de que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y de que no deben recibir vacunas atenuadas (véase el apartado INTERACCIONES). La vacunación antigripal puede ser útil; antes de prescribirla deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

### Trastornos gastrointestinales

Dado que los derivados del AMF se han asociado con una mayor incidencia de eventos adversos digestivos, incluidos casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinales, Myfortic debe administrarse con precaución en los pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo.

### Administración junto con otros agentes

Myfortic se ha administrado junto con los siguientes agentes en ensayos clínicos: globulina antitumócica, basiliximab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic administrado con otros inmunodepresores.

### Informes de Seguridad

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores.

En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

- Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.
- No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz.
- Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.
- Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.
- Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

- Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes. Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos o disnea.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil toxicológico

A continuación, figuran las reacciones adversas registradas en dos ensayos clínicos comparativos en los que se evaluó la seguridad de Myfortic y del micofenolato mofelito en 423 pacientes con trasplante renal reciente y 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (aleatorizados en proporción 1:1). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los tratamientos en cada población.

Las reacciones adversas observadas con mucha frecuencia ( $\geq 10\%$ ) al administrar Myfortic junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron leucopenia y diarrea.

#### Neoplasias malignas

Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento inmunodepresor compuesto por varios fármacos, entre ellos, el AMF, corren mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, en particular de la piel (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron neoplasias malignas con las siguientes frecuencias globales: apareció una enfermedad linfoproliferativa o un linfoma en 2 pacientes con trasplante reciente (0,9%) y 2 con trasplante en fase de mantenimiento (1,3%) que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; apareció un carcinoma cutáneo no melanocítico en el 0,9% de los pacientes con trasplante reciente y el 1,8% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; aparecieron otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes con trasplante reciente y el 0,6% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

#### Infecciones oportunistas

Todos los receptores de trasplantes corren un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas, y dicho riesgo aumenta con la cantidad total de tratamiento inmunodepresor (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En ensayos clínicos comparativos en pacientes con trasplante renal reciente que recibieron Myfortic junto con otros inmunodepresores durante un año, las infecciones oportunistas más frecuentes fueron las citomegalovirus, las candidiasis y el herpes simple. La frecuencia global de citomegalovirus (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% entre los pacientes con trasplante renal reciente y del 1,9% entre los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasificaron por orden decreciente de frecuencia según la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados. A su

vez, dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic que se notificaron en los dos ensayos de fase III multicéntricos, comparativos, aleatorizados y con doble enmascaramiento: uno de ellos se llevó a cabo en pacientes con trasplante renal reciente y el otro, en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento. En ambos se administró Myfortic en dosis de 1440 mg/d durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 1 Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos pivotaes de fase III

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones víricas, bacterianas y por hongos
Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía
Infrecuentes	Infeción de la herida, sepsis*, osteomielitis*
<b>Neoplasias benignas y malignas</b>	
Infrecuentes	Papiloma de piel*, carcinoma basocelular*, sarcoma de Kaposi*, trastorno linfoproliferativo, carcinoma de células escamosas*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Leucopenia
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Infrecuentes	Linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatía*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia
Frecuentes	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Infrecuentes	Anorexia, hiperlipidemia, diabetes <i>mellitus</i> *, hipercolesterolemia*, hipofosfatemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad
Infrecuentes	Percepción delirante*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareo, cefalea
Infrecuentes	Temblor, insomnio*
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes	Conjuntivitis*, visión borrosa*
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Infrecuentes	Taquicardia, edema pulmonar*
<b>Trastornos vasculares</b>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Empeoramiento de la hipertensión, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Tos, disnea, disnea de esfuerzo
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar mortal, congestión pulmonar*, sibilancias*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces sueltas, náuseas, vómitos
Infrecuentes	Sensibilidad abdominal, pancreatitis, eructos, halitosis*, íleo*, esofagitis*, úlcera péptica*, subileo*, hemorragia gastrointestinal, boca seca*, ulceración labial*, obstrucción del conducto parotídeo*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hiperplasia gingival*, peritonitis*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Alopecia, contusión*, acné
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia, astenia, mialgia
Infrecuentes	Dolor de espalda*, calambres musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
Infrecuentes	Hematuria*, necrosis tubular renal*, constricción uretral
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, pirexia (fiebre)
Infrecuentes	Enfermedad de tipo gripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*

\* Evento observado en un solo paciente (de un total de 372).

Nota: Los receptores de trasplante renal fueron tratados con 1440 mg diarios de Myfortic durante el plazo máximo de un año. El perfil toxicológico fue similar entre los receptores recientes y los que se encontraban en fase de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser inferior en este segundo grupo.

#### Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas enumeradas a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura científica desde la comercialización de Myfortic. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se identificó la erupción como reacción adversa a partir de ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, la farmacovigilancia y las notificaciones espontáneas desde la comercialización.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del AMF:

**Infecciones e infestaciones:** Infecciones graves, a veces potencialmente mortales, que incluyen meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Agranulocitosis, neutropenia, pancitopenia. Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados conjuntamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Trastornos gastrointestinales:** Colitis, esofagitis (incluidas la colitis y la esofagitis por CMV), gastritis por CMV, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En general, los pacientes de edad avanzada corren mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos de Myfortic, los pacientes de edad avanzada que recibieron este medicamento como parte de una politerapia inmunodepresora no mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes.

Nuevas interacciones

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

**Azatioprina:** Se recomienda no coadministrar Myfortic y azatioprina, pues no se ha estudiado este uso concomitante (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Vacunas elaboradas con microbios vivos:** No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes cuya respuesta inmunitaria sea deficiente. Puede que la respuesta inmunitaria humoral a otras vacunas esté disminuida (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

**Aciclovir:** En presencia de una disfunción renal puede que se alcancen concentraciones plasmáticas más elevadas de glucurónido del ácido micofenólico (GAMF) y de aciclovir. Existe, pues, la posibilidad de que ambos fármacos compitan por la secreción tubular y ello acarree un aumento aún mayor de las concentraciones de GAMF y de aciclovir. En estos casos se debe vigilar estrechamente a los pacientes.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Fármacos gastroprotectores

Antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra este con antiácidos. La administración de Myfortic junto con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio reduce en un 37% la exposición sistémica al AMF y en un 25% la concentración máxima de este. Se recomienda cautela al administrar antiácidos que contengan hidróxido de magnesio y de aluminio junto con Myfortic.

## Inhibidores de la bomba de protones

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y 40 mg de pantoprazol dos veces al día redujo en un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) del AMF y en un 57% su concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>). Sin embargo, en el mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

Ganciclovir: La adición de ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en el contexto de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal en tratamiento con Myfortic y ganciclovir es preciso cumplir las recomendaciones posológicas del ganciclovir y vigilar estrechamente al paciente.

Tacrólimus: En un ensayo de diseño cruzado con inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplante renal estables, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral® o con tacrólimus. El AUC media del AMF aumentó en un 19% y la C<sub>máx</sub> media se redujo en un 20% aproximadamente. En cambio, en el caso del GAMF, el AUC y la C<sub>máx</sub> medias fueron alrededor de un 30% más bajas con el tacrólimus que con Neoral®.

Ciclosporina A: En pacientes con trasplante renal estables, la administración de Myfortic en el estado de equilibrio no modificó la farmacocinética de la ciclosporina A.

## Interacciones previsibles que deben tenerse en cuenta

Colestiramina y fármacos que interfieren la circulación enterohepática: Dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Se requiere precaución al coadministrar colestiramina o fármacos que interfieran la circulación enterohepática, ya que podrían reducir la eficacia de Myfortic.

Anticonceptivos orales: Los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. No se prevé que los anticonceptivos orales tengan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que se desconoce el efecto a largo plazo de Myfortic sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la eficacia de estos últimos disminuya (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### **Nueva dosificación**

#### **Posología y administración**

##### **Posología**

La dosis recomendada es de 720 mg (cuatro comprimidos gastrorresistentes de Myfortic de 180 mg o dos de 360 mg) dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Si los pacientes están recibiendo 2 g de micofenolato mofetilo (MFM), el tratamiento puede sustituirse por 720 mg de Myfortic dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg).

##### **Población destinataria general**

El tratamiento con Myfortic debe ser instituido y mantenido por especialistas en trasplantes debidamente cualificados.

En los pacientes que acaban de recibir un trasplante se debe empezar a administrar Myfortic en el plazo máximo de 48 horas desde la intervención.

Myfortic puede tomarse con o sin alimentos.

##### **Poblaciones especiales**

##### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten un retraso del funcionamiento del riñón trasplantado durante el postoperatorio (véase el apartado Farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con disfunción renal crónica severa (filtración glomerular  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ).

##### **Disfunción hepática**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes receptores de un trasplante renal que padezcan una hepatopatía parenquimatosa severa.

##### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se han demostrado la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos. Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes pediátricos con trasplante renal (véase el apartado farmacología clínica).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)**

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

**Tratamiento durante los episodios de rechazo**

El rechazo del injerto renal no afecta la farmacocinética del ácido micofenólico; no es necesario reducir la dosis ni interrumpir la administración de Myfortic.

**Modo de administración**

Los comprimidos de Myfortic no deben triturarse, para así no dañar la integridad del recubrimiento gastrorresistente (véanse los apartados farmacología clínica e instrucciones de uso y manipulación).

**Nuevas contraindicaciones**

Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado descripción y composición). Embarazo y lactancia.

**Nuevas precauciones o advertencias**

**Pacientes con deficiencias hereditarias raras de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT)**

Myfortic es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH). Por lo tanto, en teoría, no debe administrarse a los pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT), como los aquejados de síndrome de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller.

**Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

El uso de Myfortic durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de gestación malograda, incluidos el aborto espontáneo y malformaciones congénitas. En las mujeres con capacidad de procrear no debe iniciarse el tratamiento con Myfortic hasta obtener una prueba de embarazo negativa. La información relativa al uso durante el embarazo y a los requisitos en materia de anticoncepción figura en el apartado embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

Myfortic no debe usarse durante la lactancia materna (véase el apartado embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

**Neoplasias malignas**

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores basados en varios fármacos, entre ellos Myfortic, aumenta el riesgo de aparición de linfomas u otras neoplasias malignas, en especial de la piel (véase el apartado reacciones adversas). Dicho riesgo guarda relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un determinado fármaco. Una recomendación general para reducir al mínimo el riesgo

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de cáncer de la piel es limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta llevando ropa protectora y usando un filtro solar con un factor de protección elevado.

### **Infecciones**

Es preciso indicar a los pacientes tratados con Myfortic que deben notificar de inmediato cualquier signo de infección, la aparición imprevista de hematomas, las hemorragias o cualquier otra manifestación de mielodepresión.

La inmunodepresión excesiva incrementa la propensión a contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas, infecciones mortales y septicemias (véase el apartado reacciones adversas).

Se han comunicado casos de reactivación de una hepatitis B (VHB) o C (VHC) en pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos, Myfortic y el MFM, que son derivados del AMF. Se recomienda vigilar la aparición de signos clínicos y analíticos de infección activa por el VHB o el VHC. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del AMF como el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico (véase el apartado reacciones adversas).

Por lo general, en los pacientes afectados se daban factores de riesgo de LMP, como estar recibiendo un tratamiento inmunodepresor o padecer una disfunción inmunitaria. Si un paciente inmunodeprimido presenta síntomas neurológicos, el médico debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial y valorar la conveniencia de consultar a un neurólogo en caso de que la situación clínica lo indique. En el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten deterioro de la función renal debe considerarse la nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK (poliomavirus humano de tipo 1) (véase el apartado reacciones adversas). En los pacientes que presenten LMP o NAPV debe estudiarse la conveniencia de reducir la inmunodepresión total, si bien esta disminución puede poner en peligro el injerto.

### **Discrasias sanguíneas**

En los pacientes tratados con Myfortic debe vigilarse la aparición de discrasias sanguíneas (p. ej., neutropenia o anemia; véase el apartado reacciones adversas), que pueden guardar relación con el propio AMF, medicamentos concomitantes, infecciones víricas o una combinación de estas causas. A los pacientes en tratamiento con Myfortic se les deben realizar hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, quincenales durante el segundo y el tercer mes, y mensuales durante el resto del primer año. Si aparece una discrasia sanguínea (p. ej., neutropenia con una cifra absoluta de neutrófilos  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  o anemia), puede ser conveniente interrumpir o suspender definitivamente la administración de Myfortic.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados simultáneamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado reacciones adversas). Se desconoce el mecanismo por el cual los derivados del AMF inducen la AEP; se desconoce asimismo la contribución relativa de los otros inmunodepresores y las combinaciones de estos en un esquema terapéutico inmunodepresor. No obstante, los derivados del AMF pueden provocar discrasias

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sanguíneas (véase anteriormente). En algunos casos, la AEP fue reversible y remitió al reducir la dosis del derivado del AMF o suspenderlo. Sin embargo, la disminución de la inmunodepresión puede poner en peligro el injerto. A fin de reducir al mínimo el riesgo de rechazo del injerto, el tratamiento con Myfortic solo debe modificarse con una supervisión apropiada.

#### Vacunas

Es preciso informar a los pacientes de que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con el AMF y de que no deben recibir vacunas atenuadas (véase el apartado interacciones). La vacunación antigripal puede ser útil; antes de prescribirla deben consultarse las directrices nacionales al respecto.

#### Trastornos gastrointestinales

Dado que los derivados del AMF se han asociado con una mayor incidencia de eventos adversos digestivos, incluidos casos infrecuentes de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinales, Myfortic debe administrarse con precaución en los pacientes con enfermedades graves y activas del aparato digestivo.

#### Administración junto con otros agentes

Myfortic se ha administrado junto con los siguientes agentes en ensayos clínicos: globulina antitimocítica, basiliximab, ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. No se ha investigado la eficacia ni la seguridad de Myfortic administrado con otros inmunodepresores.

#### Informes de Seguridad

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores.

En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

- Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.
- No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz.
- Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.
- Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.
- Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes. Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos o disnea.

### Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

A continuación, figuran las reacciones adversas registradas en dos ensayos clínicos comparativos en los que se evaluó la seguridad de Myfortic y del micofenolato mofetilo en 423 pacientes con trasplante renal reciente y 322 pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento (aleatorizados en proporción 1:1). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los tratamientos en cada población.

Las reacciones adversas observadas con mucha frecuencia ( $\geq 10\%$ ) al administrar Myfortic junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides fueron leucopenia y diarrea.

### Neoplasias malignas

Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento inmunodepresor compuesto por varios fármacos, entre ellos, el AMF, corren mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, en particular de la piel (véase el apartado advertencias y precauciones). En los ensayos clínicos de Myfortic se registraron neoplasias malignas con las siguientes frecuencias globales: apareció una enfermedad linfoproliferativa o un linfoma en 2 pacientes con trasplante reciente (0,9%) y 2 con trasplante en fase de mantenimiento (1,3%) que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; apareció un carcinoma cutáneo no melanocítico en el 0,9% de los pacientes con trasplante reciente y el 1,8% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento que estaban recibiendo Myfortic desde hacía un máximo de un año; aparecieron otros tipos de tumores malignos en el 0,5% de los pacientes con trasplante reciente y el 0,6% de los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

### Infecciones oportunistas

Todos los receptores de trasplantes corren un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas, y dicho riesgo aumenta con la cantidad total de tratamiento inmunodepresor (véase el apartado advertencias y precauciones). En ensayos clínicos comparativos en pacientes con trasplante renal reciente que recibieron Myfortic junto con otros inmunodepresores durante un año, las infecciones oportunistas más frecuentes fueron las

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

citomegalovirus, las candidiasis y el herpes simple. La frecuencia global de citomegalovirus (seropositividad, viremia o manifestaciones clínicas) observada en los ensayos clínicos de Myfortic fue del 21,6% entre los pacientes con trasplante renal reciente y del 1,9% entre los pacientes con trasplante en fase de mantenimiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasificaron por orden decreciente de frecuencia según la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados. A su vez, dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic que se notificaron en los dos ensayos de fase III multicéntricos, comparativos, aleatorizados y con doble enmascaramiento: uno de ellos se llevó a cabo en pacientes con trasplante renal reciente y el otro, en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento. En ambos se administró Myfortic en dosis de 1440 mg/d durante 12 meses junto con ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Las reacciones se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 1 Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Myfortic en los dos ensayos clínicos pivotaes de fase III

**Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes	Infecciones víricas, bacterianas y por hongos
Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía
Infrecuentes	Infección de la herida, sepsis*, osteomielitis*

**Neoplasias benignas y malignas**

Infrecuentes	Papiloma de piel*, carcinoma basocelular*, sarcoma de Kaposi*, trastorno linfoproliferativo, carcinoma de células escamosas*
--------------	--

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes	Leucopenia
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Infrecuentes	Linfocele*, linfopenia*, neutropenia*, linfadenopatía*

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes	Hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia
Frecuentes	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Infrecuentes	Anorexia, hiperlipidemia, diabetes <i>mellitus</i> *, hipercolesterolemia*, hipofosfatemia

**Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes	Ansiedad
Infrecuentes	Percepción delirante*

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes	Mareo, cefalea
Infrecuentes	Temblores, insomnio*

**Trastornos oculares**

Infrecuentes	Conjuntivitis*, visión borrosa*
--------------	---------------------------------

**Trastornos cardíacos**

Infrecuentes	Taquicardia, edema pulmonar*
--------------	------------------------------

**Trastornos vasculares**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Empeoramiento de la hipertensión, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Tos, disnea, disnea de esfuerzo
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar mortal, congestión pulmonar*, sibilancias*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, gastritis, heces sueltas, náuseas, vómitos
Infrecuentes	Sensibilidad abdominal, pancreatitis, eructos, halitosis*, íleo*, esofagitis*, úlcera péptica*, subileo*, hemorragia gastrointestinal, boca seca*, ulceración labial*, obstrucción del conducto parotídeo*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hiperplasia gingival*, peritonitis*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Pruebas de función hepática anormales
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Alopecia, contusión*, acné
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia, astenia, mialgia
Infrecuentes	Dolor de espalda*, calambres musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
Infrecuentes	Hematuria*, necrosis tubular renal*, constricción uretral
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, pirexia (fiebre)
Infrecuentes	Enfermedad de tipo gripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*

\* Evento observado en un solo paciente (de un total de 372).

**Nota:** Los receptores de trasplante renal fueron tratados con 1440 mg diarios de Myfortic durante el plazo máximo de un año. El perfil toxicológico fue similar entre los receptores recientes y los que se encontraban en fase de mantenimiento, aunque la incidencia tendió a ser inferior en este segundo grupo.

### Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas enumeradas a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura científica desde la comercialización de Myfortic. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se identificó la erupción como reacción adversa a partir de ensayos clínicos posteriores a la aprobación del medicamento, la farmacovigilancia y las notificaciones espontáneas desde la comercialización.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se consideran efectos de la clase farmacológica de los derivados del AMF:

**Infecciones e infestaciones:** Infecciones graves, a veces potencialmente mortales, que incluyen meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), en especial la debida a la infección por el virus BK. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces mortales (véase el apartado advertencias y precauciones).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Agranulocitosis, neutropenia, pancitopenia. Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados conjuntamente con derivados del AMF y otros inmunodepresores (véase el apartado advertencias y precauciones).

**Trastornos gastrointestinales:** Colitis, esofagitis (incluidas la colitis y la esofagitis por CMV), gastritis por CMV, pancreatitis, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, íleo.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En general, los pacientes de edad avanzada corren mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunodepresión. En los ensayos clínicos de Myfortic, los pacientes de edad avanzada que recibieron este medicamento como parte de una politerapia inmunodepresora no mostraron un mayor riesgo de reacciones adversas que los individuos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

##### Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante

**Azatioprina:** Se recomienda no coadministrar Myfortic y azatioprina, pues no se ha estudiado este uso concomitante (véase el apartado advertencias y precauciones).

**Vacunas elaboradas con microbios vivos:** No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes cuya respuesta inmunitaria sea deficiente. Puede que la respuesta inmunitaria humoral a otras vacunas esté disminuida (véase el apartado advertencias y precauciones).

##### Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

**Aciclovir:** En presencia de una disfunción renal puede que se alcancen concentraciones plasmáticas más elevadas de glucurónido del ácido micofenólico (GAMF) y de aciclovir. Existe, pues, la posibilidad de que ambos fármacos compitan por la secreción tubular y

ello acarree un aumento aún mayor de las concentraciones de GAMF y de aciclovir. En estos casos se debe vigilar estrechamente a los pacientes.

#### Fármacos gastroprotectores

##### Antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio

La absorción del micofenolato sódico disminuye cuando se administra este con antiácidos. La administración de Myfortic junto con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y de aluminio reduce en un 37% la exposición sistémica al AMF y en un 25% la concentración máxima de este. Se recomienda cautela al administrar antiácidos que contengan hidróxido de magnesio y de aluminio junto con Myfortic.

#### Inhibidores de la bomba de protones

En voluntarios sanos, la coadministración de 1000 mg de MFM y 40 mg de pantoprazol dos veces al día redujo en un 27% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) del AMF y en un 57% su concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>). Sin embargo, en el mismo estudio, no se observaron variaciones de la farmacocinética del AMF tras la coadministración de Myfortic y pantoprazol.

**Ganciclovir:** La adición de ganciclovir no afecta la farmacocinética del AMF ni de su glucurónido. La depuración del ganciclovir no varía en el contexto de una exposición terapéutica al AMF. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal en tratamiento con Myfortic y ganciclovir es preciso cumplir las recomendaciones posológicas del ganciclovir y vigilar estrechamente al paciente.

**Tacrólimus:** En un ensayo de diseño cruzado con inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplante renal estables, se midieron los parámetros farmacocinéticos de Myfortic en el estado de equilibrio durante el tratamiento con Neoral® o con tacrólimus. El AUC media del AMF aumentó en un 19% y la C<sub>máx</sub> media se redujo en un 20% aproximadamente. En cambio, en el caso del GAMF, el AUC y la C<sub>máx</sub> medias fueron alrededor de un 30% más bajas con el tacrólimus que con Neoral®.

**Ciclosporina A:** En pacientes con trasplante renal estables, la administración de Myfortic en el estado de equilibrio no modificó la farmacocinética de la ciclosporina A.

#### Interacciones previsibles que deben tenerse en cuenta

**Colestiramina y fármacos que interfieren la circulación enterohepática:** Dado que la colestiramina tiene la capacidad de bloquear la circulación entérica de fármacos, puede reducir la exposición sistémica al AMF. Se requiere precaución al coadministrar colestiramina o fármacos que interfieran la circulación enterohepática, ya que podrían reducir la eficacia de Myfortic.

**Anticonceptivos orales:** Los anticonceptivos orales son metabolizados por oxidación, mientras que Myfortic es metabolizado por glucuronidación. No se prevé que los anticonceptivos orales tengan un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Myfortic. No obstante, dado que se desconoce el efecto a largo plazo de Myfortic sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, es posible que la

eficacia de estos últimos disminuya (véase el apartado embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión NPI NA de 21 de Septiembre de 2020, y la información para prescribir NPI NA de 21 de Septiembre de 2020.

### 3.1.9.2 TERAXUN® SOLUCION INYECTABLE 10 MG/ 10 ML

Expediente : 20201590  
Radicado : 20211081342 / 20211134512  
Fecha : 09/07/2021  
Interesado : HUMAN BIOSCIENCE S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Trióxido de arsénico 10 mg / 10 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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
- Contraindicaciones
- Precauciones o advertencias
- Reacciones adversas
- Interacciones

Lo anterior, puesto que no se evidencia el concepto de posología en actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada. Así mismo, se solicita:

- la aprobación de Inserto VERSION 1/MARZO DE 2021 allegado mediante radicado No. 20211134512

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación del Inserto TERAXUN 10 mg/10 ml SOLUCION INYECTABLE VERSION 1/MARZO DE 2021 allegado por anexo al expediente 20211134512 y la posología para el producto de la referencia como se menciona a continuación:

**Posología:**

Trióxido de arsénico debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas.

**Dosificación:** Se recomienda la misma dosis en adultos y pacientes de edad avanzada.

**Leucemia promielocítica aguda (APL) de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### ***Esquema del tratamiento de inducción***

Trióxido de arsénico debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta que se alcance la remisión completa. Si no se produce la remisión completa en 60 días, se debe interrumpir la administración.

### ***Esquema de consolidación***

Trióxido de arsénico se administrará por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana. El tratamiento se debe continuar durante 4 semanas e interrumpirse otras 4 semanas, durante 4 ciclos en total.

### **Leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante/refractaria**

#### ***Esquema del tratamiento de inducción***

Trióxido de arsénico debe administrarse por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta que se consiga la remisión completa (menos del 5% de blastos presentes en la médula ósea sin presencia de células leucémicas). Si no se produce la remisión completa en 50 días, se debe interrumpir la administración.

#### ***Esquema de consolidación***

El tratamiento de consolidación debe comenzar de 3 a 4 semanas después de finalizar la terapia de inducción. Trióxido de arsénico se administrará por vía intravenosa en dosis de 0,15 mg/kg/día durante 25 dosis administradas 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso, durante 5 semanas.

### **Retraso, modificación y reinicio de la administración**

El tratamiento con Trióxido de arsénico se debe interrumpir temporalmente antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe una toxicidad grado 3, G3, o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue que es posible que esté relacionada con el tratamiento con Trióxido de arsénico. Los pacientes que experimenten dichas reacciones y que se considere que tienen relación con el trióxido de arsénico, deben iniciar de nuevo el tratamiento sólo después de la remisión del acontecimiento tóxico o después de la recuperación de los niveles iniciales de la alteración que produjo la interrupción. En estos casos, el tratamiento debe iniciarse al 50% de la dosis diaria anterior. Si no se produce recurrencia del acontecimiento tóxico en el transcurso de 7 días desde la reinstauración del tratamiento a la dosis reducida, la dosis diaria se puede aumentar, gradualmente, hasta el 100% de la dosis original. Los pacientes que experimenten recidiva de la toxicidad deben abandonar el tratamiento. En caso de anomalías del ECG, de los electrolitos y hepatotoxicidad.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Insuficiencia hepática***

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda usar con precaución Trióxido de arsénico en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia hepática y pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con Trióxido de arsénico.

#### ***Insuficiencia renal***

Se recomienda precaución en el uso del trióxido de arsénico en pacientes con insuficiencia renal ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia renal.

#### ***Población pediátrica***

La seguridad y eficacia del trióxido de arsénico no ha sido establecida en niños de hasta 17 años.

#### ***Forma de administración***

Trióxido de arsénico se administrará por vía intravenosa en un período de 1 - 2 horas. La duración de la perfusión se puede ampliar hasta 4 horas si se observan reacciones vasomotoras. No se requiere el uso de un catéter venoso central. Debe hospitalizarse a los pacientes al principio del tratamiento debido a los síntomas de la enfermedad y para asegurar una monitorización adecuada.

#### **Contraindicaciones:**

Pacientes con hipersensibilidad al arsénico o a cualquier componente de la formulación.

#### **Precauciones y Advertencias:**

- Anormalidades ECG
- Síndrome de diferenciación de APL
- Neuropatía Periférica
- Hiperleucocitosis
- Paciente con insuficiencia renal o hepática
- Embarazo

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Los pacientes con APL clínicamente inestable tienen un mayor riesgo y necesitarán un control más frecuente de los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que pruebas más frecuentes de los parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación.

#### **Síndrome de activación leucocitaria (Síndrome de diferenciación de APL)**

El 27% de los pacientes con APL, en los casos recidivantes/refractarios, tratados con trióxido de arsénico han mostrado síntomas similares a los observados en un síndrome denominado ácido retinoico-leucemia promielocítica aguda (AR-APL) o síndrome de diferenciación de APL, caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis. Este síndrome puede producir la muerte. En pacientes con APL de nuevo diagnóstico tratados con trióxido de arsénico y ácido all-trans-retinoico (ATRA), el síndrome de diferenciación de APL fue observado en el 19%, incluyendo 5 casos graves. Al aparecer los primeros signos indicadores del síndrome (fiebre sin explicación, disnea y/o aumento de peso, hallazgos anormales en la auscultación torácica o alteraciones radiológicas), se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con trióxido de arsénico y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento con esteroides a dosis altas (10 mg de dexametasona por vía intravenosa, dos veces al día) independientemente del recuento leucocitario y se debe continuar durante al menos 3 días o más, hasta que cedan los signos y los síntomas. Si se justifica/requiere clínicamente, también se recomienda un tratamiento diurético concomitante. La mayoría de los pacientes no requieren interrupción permanente del tratamiento con trióxido de arsénico durante el tratamiento del síndrome de diferenciación de APL. Tan pronto como los signos y los síntomas hayan remitido, se puede reanudar el tratamiento con trióxido de arsénico al 50% de la dosis previa durante los 7 primeros días. A partir de entonces, si no empeora la toxicidad previa, el trióxido de arsénico se podría reanudar a la dosis completa. Si reaparecieran los síntomas, el trióxido de arsénico se debe reducir a la dosis previa. Con el fin de evitar el desarrollo del síndrome de diferenciación de APL durante el tratamiento de inducción, se podrá administrar prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por día durante todo el tratamiento de inducción) desde el primer día de uso de trióxido de arsénico hasta el final del tratamiento de inducción en pacientes con APL. Se recomienda no añadir quimioterapia al tratamiento con esteroides, ya que no hay experiencia con esteroides y quimioterapia durante el tratamiento del síndrome de activación leucocitaria ocasionado por el trióxido de arsénico. La experiencia posterior a la comercialización indica que se puede producir un síndrome parecido en los pacientes con otros tipos de cáncer. La monitorización y el tratamiento de estos pacientes debe llevarse a cabo tal y como se ha descrito anteriormente.

### Alteraciones en el electrocardiograma (ECG)

El trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo Q-T y producir un bloqueo auriculoventricular completo. La prolongación del intervalo Q-T puede producir arritmia ventricular en “torsades de pointes” que puede producir la muerte. El tratamiento previo con antraciclinas puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo Q-T. El riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” está relacionado con el grado de prolongación del intervalo Q-T, administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo Q-T (tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, (p. ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), antipsicóticos (p. ej. tioridazina), antidepresivos (p. ej. amitriptilina), algunos macrólidos (p. ej. eritromicina), algunos antihistamínicos (p. ej. terfenadina y astemizol), algunos antibióticos derivados de la quinolona (p. ej. esparfloxacino) y otros medicamentos individuales conocidos por aumentar el intervalo Q-T (p. ej. cisaprida)), antecedentes de taquicardia ventricular en “torsades de pointes”, prolongación del intervalo Q-T preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva, administración de diuréticos que produzcan pérdida de potasio, amfotericina B o enfermedades que puedan producir hipocalcemia o hipomagnesemia. En los estudios clínicos, en los casos recidivantes/refractarios, el 40% de los pacientes tratados con trióxido de arsénico experimentó por lo menos una prolongación del intervalo Q-T corregido (Q-Tc) mayor de 500 ms. Se observó una prolongación del intervalo Q-Tc entre

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1 y 5 semanas después de la perfusión de trióxido de arsénico, volviendo al valor basal en un plazo de 8 semanas después de la perfusión de trióxido de arsénico. Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) sufrió taquicardia ventricular en “torsades de pointes” asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico por recaída de APL. En pacientes con APL de nuevo diagnóstico, el 15,6% mostró una prolongación del intervalo Q-Tc con trióxido de arsénico en combinación con ATRA. En un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento de inducción fue interrumpido por una prolongación del intervalo Q-Tc severa y alteraciones de los electrolitos en el tercer día del tratamiento de inducción.

### Recomendaciones de monitorización de electrolitos y ECG

Antes de iniciar el tratamiento con trióxido de arsénico, se realizará un electrocardiograma de 12 derivaciones junto a una analítica de los electrolitos séricos (potasio, calcio y magnesio), así como de la creatinina. Se corregirán las alteraciones preexistentes de los electrolitos y, si es posible, se interrumpirán los medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T. Deberá monitorizarse a los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo Q-Tc o factores de riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” mediante monitorización cardíaca continua (ECG). Para un intervalo Q-Tc mayor de 500 ms, deben completarse las medidas correctoras y volverse a evaluar el Q-Tc con ECG en serie y, si está disponible, se debe solicitar el consejo de un especialista antes de considerar el uso de trióxido de arsénico. Durante el tratamiento con trióxido de arsénico, las concentraciones de potasio se mantendrán por encima de los 4 mEq/l y las de magnesio, por encima de 1,8 mg/dl. Se volverán a evaluar aquellos pacientes que alcancen un valor del intervalo Q-T absoluto > 500 ms y se emprenderán las acciones inmediatas dirigidas a corregir los factores de riesgo concomitantes, si los hubiera, al mismo tiempo que debe considerarse el riesgo/beneficio de continuar frente a suspender el tratamiento con trióxido de arsénico. En caso de síncope, latidos cardíacos rápidos o irregulares, debe hospitalizarse al paciente y monitorizarse de forma continua, se evaluarán los electrolitos séricos, interrumpiéndose temporalmente el tratamiento con trióxido de arsénico hasta que el intervalo Q-T descienda por debajo de 460 ms, se corrijan las alteraciones de electrolitos y remita el síncope y el latido cardíaco irregular. Después de la recuperación, se debe reanudar el tratamiento al 50% de la dosis diaria previa. Si la prolongación del intervalo Q-Tc no se repite en un plazo de 7 días desde el reinicio del tratamiento con la dosis reducida, el tratamiento con trióxido de arsénico se podrá reanudar en dosis de 0,11 mg/kg de peso corporal al día durante la segunda semana. La dosis diaria se puede aumentar, gradualmente, hasta el 100% de la dosis original si no se produce la prolongación. No hay datos sobre el efecto del trióxido de arsénico sobre el intervalo Q-Tc durante la perfusión. Durante la inducción y la consolidación, se obtendrán electrocardiogramas dos veces por semana y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables.

### Hepatotoxicidad (grado 3 o superior)

En pacientes de nuevo diagnóstico de APL de riesgo bajo a intermedio, el 63,2% desarrolló efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 durante el tratamiento de inducción o consolidación con trióxido de arsénico en combinación con ATRA (ver sección 4.8). Sin embargo, los efectos tóxicos desaparecieron tras la interrupción temporal del trióxido de



arsénico, de ATRA o de ambos. El tratamiento con trióxido de arsénico se debe interrumpir, antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe un grado de hepatotoxicidad de grado 3 o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer. Tan pronto como la bilirrubina y/o la AST y/o la fosfatasa alcalina descendan por debajo de 4 veces su nivel superior normal, el tratamiento con trióxido de arsénico se debe reanudar al 50% de la dosis previa durante los primeros 7 días. A partir de entonces, si no empeora la toxicidad previa, el trióxido de arsénico se debe reanudar a la dosis completa. Si la hepatotoxicidad reaparece, el trióxido de arsénico se debe interrumpir definitivamente.

### Retraso y modificación de la dosis

El tratamiento con trióxido de arsénico se debe interrumpir temporalmente antes de finalizar la terapia programada, en cualquier momento que se observe una toxicidad grado 3, G3, o superior según los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer y se juzgue que es posible que esté relacionada con el tratamiento con trióxido de arsénico.

### Analítica

Se monitorizarán por lo menos dos veces por semana los niveles de electrolitos y de glucemia, al igual que pruebas de los parámetros hematológicos, hepáticos, renales y de coagulación, y con mayor frecuencia en los pacientes clínicamente inestables durante la fase de inducción, y al menos una vez por semana durante la fase de consolidación.

### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en el uso de trióxido de arsénico en pacientes con insuficiencia renal ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia renal. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es insuficiente para determinar si es preciso un ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de trióxido de arsénico en pacientes sometidos a diálisis.

### Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución en el uso de trióxido de arsénico en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no hay datos disponibles de los distintos tipos de insuficiencia hepática y pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico ver información sobre hepatotoxicidad. La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es insuficiente para determinar si es preciso un ajuste de la dosis.

### Pacientes de edad avanzada

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de trióxido de arsénico en pacientes de edad avanzada. Deberán tomarse precauciones en estos pacientes.

### Hiperleucocitosis

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con trióxido de arsénico ha sido asociado con el desarrollo de hiperleucocitosis ( $\geq 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$ ) en algunos pacientes con APL recidivante/refractaria. No pareció existir una relación entre los recuentos basales de leucocitos y el desarrollo de hiperleucocitosis, ni una correlación entre el recuento inicial y los recuentos máximos de leucocitos. La hiperleucocitosis no se ha tratado nunca con quimioterapia adicional, y remitió al continuar el tratamiento con trióxido de arsénico. Los recuentos de leucocitos durante la fase de consolidación no fueron tan altos como durante el tratamiento de inducción, siendo  $< 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$ , excepto en un paciente que presentó un recuento de leucocitos de  $22 \times 10^3 /\mu\text{l}$  durante la consolidación. Veinte pacientes (50%) con APL recidivante/refractaria experimentaron leucocitosis; sin embargo, el recuento leucocitario, en todos estos pacientes, disminuyó o se normalizó antes de la remisión en la médula ósea y no fue necesaria la quimioterapia citotóxica o leucoféresis. En pacientes de nuevo diagnóstico de APL de riesgo bajo a intermedio, se desarrolló en 35 de 74 pacientes (47%) leucocitosis, durante el tratamiento de inducción. No obstante, todos los casos fueron tratados con éxito mediante tratamiento con hidroxiurea.

En pacientes de nuevo diagnóstico y con APL recidivante/refractaria que desarrollen leucocitosis continua tras el inicio del tratamiento se debe administrar hidroxiurea. La hidroxiurea se debe continuar, a una dosis como para mantener el recuento de leucocitos  $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$ , y después disminuir la dosis progresivamente.

Tabla 1 Recomendación para el inicio de la hidroxiurea.

Recuento de leucocitos	Hidroxiurea
10 – 50 x 10 <sup>3</sup> /μl	500 mg, cuatro veces al día
> 50 x 10 <sup>3</sup> /μl	1.000 mg, cuatro veces al día

### Desarrollo de segundas neoplasias primarias

El principio activo del trióxido de arsénico es un carcinógeno humano. Se debe vigilar a los pacientes en busca del desarrollo de segundas neoplasias primarias.

### Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía con el tratamiento con trióxido de arsénico. Se ha comunicado encefalopatía de Wernicke después del tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con déficit de vitamina B1. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de déficit de vitamina B1 en cuanto a signos y síntomas de encefalopatía después del inicio del tratamiento con trióxido de arsénico. Algunos casos se recuperaron con suplementos de vitamina B1.

### Excipiente con efecto conocido

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

### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Anticoncepción en hombres y mujeres** Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Trióxido de arsénico.  
**Embarazo** El trióxido de arsénico ha demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad en estudios realizados en animales. No hay estudios realizados en mujeres embarazadas que usen Trióxido de arsénico. Por lo tanto, se informará a la paciente sobre los posibles daños en el feto si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

#### Lactancia

El arsénico se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de que Trióxido de arsénico provoque reacciones adversas graves en niños lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes y a lo largo del tratamiento.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos o no clínicos de fertilidad con Trióxido de arsénico.

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

La influencia del trióxido de arsénico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### Reacciones Adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Se produjeron reacciones adversas relacionadas de grado 3 y 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) en el 37% de los pacientes con APL recidivante/refractaria en los ensayos clínicos. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia fueron hiperglucemia, hipocalemia, neutropenia y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). La leucocitosis se presentó en el 50% de los pacientes con APL recidivante/refractaria, determinada por pruebas hematológicas. Las reacciones adversas graves fueron frecuentes (1 - 10%) y no inesperadas en la población con APLA recidivante/refractaria. Las reacciones adversas graves atribuidas al trióxido de arsénico fueron el síndrome de diferenciación de APL (3), leucocitosis (3), prolongación del intervalo QT (4, uno con taquicardia ventricular tipo “torsade de pointes”), fibrilación auricular/flúter auricular (1), hiperglucemia (2) y varias reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, infecciones, dolor, diarrea y náuseas. En general, las reacciones adversas debidas al tratamiento tendieron a disminuir con el tiempo, en los pacientes con APL recidivante/refractaria quizás como consecuencia de la mejoría del proceso patológico subyacente. Los pacientes tendieron a tolerar mejor el tratamiento de consolidación y mantenimiento con una toxicidad menor que en el tratamiento de inducción. Es probable que esto se deba a un fenómeno de enmascaramiento/confusión entre las reacciones adversas, el escaso control del propio proceso patológico al inicio del tratamiento y la medicación concomitante necesaria para el control de los síntomas y la morbilidad. En un ensayo de fase 3, multicéntrico, de no inferioridad que comparaba ácido all-trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia con ATRA más trióxido de arsénico en pacientes con APL de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico, se observaron reacciones adversas graves como toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia y prolongación del intervalo Q-Tc, en pacientes tratados con trióxido de arsénico.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en el ensayo APL0406 en pacientes de nuevo diagnóstico y en ensayos clínicos y/o experiencia postcomercialización en pacientes con APL recidivante/refractaria. Las reacciones adversas se enumeran a continuación, en la tabla 2, de acuerdo con los términos preferidos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA y las frecuencias observadas durante los ensayos clínicos de trióxido de arsénico realizados en 52 pacientes con APL recidivante/refractaria. Las frecuencias se definen como: (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ), (frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), (poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), 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 2

	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
Infecciones e infestaciones		
Herpes zóster	Frecuente	
Sepsis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Neumonía	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Leucocitosis	Frecuente	Frecuente
Neutropenia	Frecuente	Frecuente
Pancitopenia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuencia no conocida
Leucopenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Linfopenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiper glucemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipocalcemia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipomagnesemia	Muy frecuente	Frecuente
Hipernatremia	Frecuente	Frecuente
Cetoacidosis	Frecuente	Frecuente
Hipermagnesemia	Frecuente	Frecuencia no conocida
Deshidratación	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Retención de líquidos	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		
Estado de confusión	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	Muy frecuente	Frecuente
Mareos	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Cefalea	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Convulsiones	Frecuente	Frecuencia no conocida
Encefalopatía, encefalopatía de Wernicke	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Taquicardia	Muy frecuente	Frecuente
Derrame pericárdico	Frecuente	Frecuente
Extrasístoles ventriculares	Frecuente	Frecuencia no conocida
Insuficiencia cardíaca	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Taquicardia ventricular	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos vasculares</b>		
Vasculitis	Frecuente	Frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Síndrome de diferenciación	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Hipoxia	Frecuente	Frecuente
Derrame pleural	Frecuente	Frecuente
Dolor pleurítico	Frecuente	Frecuente
Hemorragia pulmonar alveolar	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Náuseas	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Rash	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Eritema	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	Muy frecuente	Frecuente
Artralgia	Frecuente	Frecuente
Dolor óseo	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Insuficiencia renal	Frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Dolor	Muy frecuente	Frecuente
Fatiga	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Edema	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
Dolor torácico	Frecuente	Frecuente
Escalofríos	Frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Muy frecuente	Frecuente
Q-T prolongado en ECG	Muy frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de peso	Frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa*	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida*

\*En el estudio CALGB C9710, se describieron 2 casos de aumento de la GGT de grado  $\geq 3$  entre los 200 pacientes que recibieron ciclos de consolidación de trióxido de arsénico (ciclo 1 y ciclo 2) frente a ninguno del grupo de control.

## Sobredosis

Si aparecen síntomas que indican una toxicidad grave aguda por arsénico (como convulsiones, debilidad muscular y confusión), se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con trióxido de arsénico y se valorará la administración de una terapia quelante con penicilamina en una dosis diaria de  $\leq 1$  g al día. La duración del tratamiento con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

penicilamina se debe evaluar teniendo en cuenta los valores del laboratorio correspondientes al arsénico en orina. Para los pacientes que no puedan tomar medicamentos por vía oral, se puede considerar la administración de dimercaprol a dosis de 3 mg/kg por vía intramuscular cada 4 horas hasta que haya remitido toda toxicidad que ponga en peligro la vida del paciente de forma inminente. A continuación, se puede administrar penicilamina en una dosis diaria de  $\leq 1$  g al día. En presencia de coagulopatía, se recomienda la administración oral del agente quelante Succímero o Ácido dimercaptosuccínico (DCI) 10 mg/kg ó 350 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas durante 5 días y después, cada 12 horas durante 2 semanas. Para los pacientes con sobredosis de arsénico aguda y grave, se debe considerar la diálisis.

#### Interacciones:

No se han realizado valoraciones formales de las interacciones farmacocinéticas entre el trióxido de arsénico y otros medicamentos.

#### Medicamentos que provocan una prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc, hipocalemia o hipomagnesemia

Cabe esperar una prolongación del intervalo Q-T/Q-Tc durante el tratamiento con trióxido de arsénico habiéndose descrito la presencia de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” y bloqueo cardíaco completo. El riesgo de taquicardia ventricular en “torsades de pointes” es mayor en los pacientes que reciben o han recibido medicamentos que provocan hipocalemia o hipomagnesemia, como los diuréticos o la anfotericina B. Se aconseja precaución cuando se administra Trióxido de arsénico concomitantemente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T/Q-Tc, como antibióticos macrólidos, el antipsicótico tioridazina, o medicamentos que provoquen hipocalemia o hipomagnesemia.

#### Medicamentos que provocan efectos hepatotóxicos

Pueden aparecer efectos hepatotóxicos durante el tratamiento con trióxido de arsénico, se recomienda precaución cuando Trióxido de arsénico se administre concomitantemente con otros medicamentos que provoquen efectos hepatotóxicos.

#### Otros medicamentos anti leucémicos

Se desconoce la influencia del trióxido de arsénico sobre la eficacia de otros medicamentos anti leucémicos.

#### 3.1.9.3 BELSOMRA® 20 MG

Expediente : 20121681  
Radicado : 20211265153  
Fecha : 02/12/2021  
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

#### Composición:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de suvorexant

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Belsomra® está indicado para el tratamiento del insomnio, caracterizado por dificultades con el inicio y/o mantenimiento del sueño.

Contraindicaciones:

Belsomra® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al suvorexant o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- pacientes con narcolepsia o cataplejía: belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con narcolepsia o cataplejía. Por lo tanto, el tratamiento con belsomra® no es recomendado en estos pacientes.

- efectos depresores del snc: belsomra® es un depresor del sistema nervioso central (snc) que puede alterar el estado de vigilia durante las horas del día, incluso cuando se usa según lo indicado. Los profesionales que lo prescriban deberían monitorear efectos depresores del snc y de somnolencia. Belsomra® puede alterar las habilidades para conducir y aumentar el riesgo de quedarse dormido mientras se conduce. Los pacientes deben evitar involucrarse en actividades peligrosas, como usar un vehículo motorizado o maquinaria pesada, mientras se encuentren tomando belsomra®. Se debe advertir a los pacientes respecto de la posible alteración del desempeño de dichas actividades que puede ocurrir al día siguiente de la ingestión.

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en combinación con belsomra® debido a los efectos aditivos.

El riesgo de alteración al día siguiente, incluyendo problemas para conducir, se ve aumentado si belsomra® se toma cuando resta menos de una noche completa de sueño, si se toma una dosis mayor que la recomendada, si se administra concomitantemente con otros depresores del snc, o si se administra conjuntamente con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de belsomra®.

No se recomienda el uso de belsomra® con otros medicamentos para tratar el insomnio.

- necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos: puesto que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de la presencia de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio deberá iniciarse solo después de una cuidadosa evaluación del paciente. El agravamiento del insomnio o la aparición de nuevas alteraciones cognitivas o conductuales podrían ser el resultado de una alteración psiquiátrica o física subyacente no reconocida, diferente del insomnio, la cual debiera ser evaluada.

- pensamiento anormal y cambios conductuales: se han reportado una diversidad de cambios cognitivos y conductuales con el uso de hipnóticos como el belsomra®. Se han reportado conductas complejas tales como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no se está

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

completamente despierto después de la ingestión de un hipnótico) y otras conductas complejas (por ejemplo, caminar dormido, o preparar y comer alimento mientras se está dormido), con amnesia para el evento, en asociación con el uso de hipnóticos. Estos eventos se pueden presentar en personas que nunca antes usaron hipnóticos como también en aquellos que los han usado anteriormente. El uso de alcohol y otros depresores del SNC pueden aumentar el riesgo de estas conductas. Se debe considerar especialmente la discontinuación de Belsomra® en aquellos pacientes que informan cualquier conducta compleja relacionada con el sueño.

- agravamiento de la depresión/ ideación suicida: en pacientes con depresión primaria se ha informado un agravamiento de la depresión, incluso pensamientos y actos suicidas (incluyendo suicidios realizados), en asociación con el uso de hipnóticos. La aparición de cualquier nuevo signo o síntoma conductual preocupante requiere de una evaluación cuidadosa e inmediata.

- pacientes con compromiso de la función respiratoria: Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severo. Se aconseja precaución al indicar Belsomra® a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

- inhibidores potentes de la CYP3A: no se recomienda el uso concomitante de Belsomra® con inhibidores potentes de la CYP3A.

- pacientes con insuficiencia hepática severa: Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y no se recomienda para estos pacientes

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 07-2020 allegado mediante radicado No. 20211265153
- Información para prescribir versión 07-2020 allegado mediante radicado No. 20211265153

Nueva dosificación

Dosis y administración

Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años)

La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.

Para pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, el rango de dosis recomendado es de 10-20 mg tomados no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos antes de acostarse, con al menos 7 horas restantes antes de la hora planeada para levantarse.

- Uso con Inhibidores Moderados del CYP3A

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La dosis recomendada de BELSOMRA® es de 10 mg la cual no debe excederse. [Ver Advertencias y Precauciones (4.7), Interacciones Farmacológicas (5.2).]

- Efecto de los Alimentos

El tiempo para el inicio del efecto de BELSOMRA® podría verse retrasado si se toma con alimentos o poco después de haber comido.

#### Reacciones Adversas

#### Experiencia de Estudios Clínicos en Adultos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2), 1,263 pacientes fueron expuestos a BELSOMRA® incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® (ver Tabla 1).

En un estudio de largo plazo, pacientes adicionales (n=521) fueron tratados con BELSOMRA® a dosis mayores a las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron BELSOMRA® durante al menos un año.

Tabla 1: Exposición del paciente a 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® en el Estudio 1 y Estudio 2

Pacientes Tratados	BELSOMRA® 15 mg	BELSOMRA® 20 mg
<b>Durante ≥ 1 Día (n)</b>	202	291
Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad Promedio (años)	70	45
<b>Durante ≥ 3 Meses (n)</b>	118	172

La información de seguridad agrupada descrita abajo (ver Tabla 2) refleja el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

#### Reacciones Adversas que Resultaron en la Descontinuación del Tratamiento

La incidencia de descontinuación debida a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® fue 3% en comparación a 5% para placebo. Ninguna reacción adversa individual llevó a la interrupción con una incidencia ≥1%.

#### Reacciones Adversas Observadas en Estudios Clínicos Controlados con Placebo

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, con base en la información agrupada de estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2).

El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente consistente con los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento a largo plazo hasta de 1 año fueron generalmente consistentes con las observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Tabla 2: Porcentaje de Pacientes con una Incidencia de Reacciones Adversas  $\geq 2\%$  y Mayor que Placebo en Estudios Controlados de Eficacia de 3 Meses (Estudio 1 y Estudio 2)

	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en ancianos)
	n=767	n=493
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Diarrea	1	2
Boca seca	1	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Cefalea	6	7
Somnolencia	3	7
Mareo	2	3
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		
Sueños anormales	1	2
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>		
Tos	1	2

En los estudios clínicos, se han reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas en pacientes que tomaron BELSOMRA® (<1%).

#### Pruebas de Laboratorio

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre pacientes que recibieron BELSOMRA® y los que recibieron placebo en los parámetros de rutina de química sérica, hematología o uroanálisis.

- Pacientes con Enfermedad de Alzheimer de Leve a Moderada

En un estudio de 4 semanas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que recibieron BELSOMRA®, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al perfil de los estudios fundamentales de seguridad (ver Tabla 2).

- Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BELSOMRA®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: sentirse anormal

Trastornos del sistema nervioso: hiperactividad psicomotora

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, pesadillas

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: prurito

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de reacciones adversas**

#### **Nueva dosificación**

#### **Dosis y administración**

#### **Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años)**

**La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.**

**Para pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, el rango de dosis recomendado es de 10-20 mg tomados no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos antes de acostarse, con al menos 7 horas restantes antes de la hora planeada para levantarse.**

- **Uso con Inhibidores Moderados del CYP3A**

**La dosis recomendada de BELSOMRA® es de 10 mg la cual no debe excederse. [Ver Advertencias y Precauciones (4.7), Interacciones Farmacológicas (5.2).]**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Efecto de los Alimentos**

El tiempo para el inicio del efecto de BELSOMRA® podría verse retrasado si se toma con alimentos o poco después de haber comido.

### Reacciones Adversas

#### Experiencia de Estudios Clínicos en Adultos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2), 1,263 pacientes fueron expuestos a BELSOMRA® incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® (ver Tabla 1).

En un estudio de largo plazo, pacientes adicionales (n=521) fueron tratados con BELSOMRA® a dosis mayores a las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron BELSOMRA® durante al menos un año.

Tabla 1: Exposición del paciente a 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® en el Estudio 1 y Estudio 2

Pacientes Tratados	BELSOMRA® 15 mg	BELSOMRA® 20 mg
Durante $\geq$ 1 Día (n)	202	291
Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad Promedio (años)	70	45
Durante $\geq$ 3 Meses (n)	118	172

La información de seguridad agrupada descrita abajo (ver Tabla 2) refleja el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

#### Reacciones Adversas que Resultaron en la Descontinuación del Tratamiento

La incidencia de descontinuación debida a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® fue 3% en comparación a 5% para placebo. Ninguna reacción adversa individual llevó a la interrupción con una incidencia  $\geq$ 1%.

#### Reacciones Adversas Observadas en Estudios Clínicos Controlados con Placebo

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, con base en la información agrupada de estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2).

El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente consistente con los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento a largo plazo hasta de 1 año fueron generalmente consistentes con las observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

**Tabla 2: Porcentaje de Pacientes con una Incidencia de Reacciones Adversas  $\geq 2\%$  y Mayor que Placebo en Estudios Controlados de Eficacia de 3 Meses (Estudio 1 y Estudio 2)**

	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en ancianos)
	n=767	n=493
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Diarrea	1	2
Boca seca	1	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Cefalea	6	7
Somnolencia	3	7
Mareo	2	3
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		
Sueños anormales	1	2
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>		
Tos	1	2

En los estudios clínicos, se han reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas en pacientes que tomaron BELSOMRA® (<1%).

#### Pruebas de Laboratorio

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre pacientes que recibieron BELSOMRA® y los que recibieron placebo en los parámetros de rutina de química sérica, hematología o uroanálisis.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Pacientes con Enfermedad de Alzheimer de Leve a Moderada**

En un estudio de 4 semanas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que recibieron BELSOMRA®, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al perfil de los estudios fundamentales de seguridad (ver Tabla 2).

- **Experiencia Posterior a la Comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BELSOMRA®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: sentirse anormal**

**Trastornos del sistema nervioso: hiperactividad psicomotora**

**Trastornos psiquiátricos: ansiedad, pesadillas**

**Trastornos de piel y tejido subcutáneo: prurito**

- **Abuso**

En un estudio de potencial de abuso realizado en consumidores de múltiples drogas recreativas (N=36), suvorexant (40, 80 y 150 mg) produjo efectos similares a zolpidem (15, 30 mg) sobre las calificaciones subjetivas de “gusto por la droga”.

De manera similar a otros hipnóticos, se debe tener cuidado al prescribir BELSOMRA® a individuos con antecedentes de adicción a, o abuso de, drogas o alcohol debido al riesgo de mal uso o abuso.

#### **Dependencia**

En estudios clínicos completados con BELSOMRA®, no hubo evidencia de dependencia física con el uso prolongado de BELSOMRA®. No hubo evidencia de síntomas de retiro después de la discontinuación de BELSOMRA®.

#### **Sobredosis**

Existe experiencia clínica limitada previa a la comercialización con los efectos de una sobredosis de BELSOMRA®. En estudios de farmacología clínica, se administraron a sujetos sanos dosis de hasta 240 mg de suvorexant en la mañana, con un incremento dependiente de la dosis en la frecuencia y duración de la somnolencia reportada.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deben utilizarse medidas generales sintomáticas y de soporte, junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado. Deben administrarse líquidos intravenosos como se requiera.

Como en todos los casos de sobredosis de medicamentos, deben monitorearse frecuencia respiratoria, pulso, presión sanguínea y otros signos vitales apropiados, y emplearse medidas generales de soporte. No se ha determinado el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis. Como suvorexant se une en gran medida a proteínas, no se espera que la hemodiálisis contribuya a la eliminación de suvorexant.

Al igual que con el manejo de todas las sobredosis, debe considerarse la posibilidad de la ingestión de múltiples drogas. El profesional de salud considerará contactar a un centro de control de toxicología para información actualizada sobre el manejo de sobredosis con medicamentos hipnóticos.

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

**3.1.9.4 SANDIMMUN NEORAL® CAPSULAS BLANDA CON MICROEMULSION 25 MG  
SANDIMMUN NEORAL® CAPSULA BLANDA CON MICROEMULSION X 50 MG  
SANDIMMUN® NEORAL® CAPSULA BLANDA MICROEMULSION CON 100 MG  
SANDIMMUN NEORAL MICROEMULSION**

Expediente : 33038 / 51612 / 33037 / 22899  
Radicado : 20221215453 / 20221215457 / 20221215460 / 20221215464  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : NOVARITS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 25 mg de ciclosporina
- Cada capsula blanda contiene 50 mg de ciclosporina
- Cada capsula blanda contiene 100 mg de ciclosporina
- Cada 100 ml de emulsión contienen 10 g de CICLOSPORINA A

Forma farmacéutica:

- Capsula blanda
- Capsula blanda
- Capsula blanda
- Emulsión oral

Indicaciones:

Trasplantes: trasplante de órgano sólido: prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinado, pulmón o páncreas. Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores. trasplante de médula ósea: prevención del rechazo del injerto después de un

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

trasplante de médula ósea. prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (eich). otras indicaciones distintas del trasplante: uveítis endógena: tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables. tratamiento de la uveítis de behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina. síndrome nefrótico: síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Sandimmun neoral puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos. artritis reumatoide: tratamiento de la artritis reumatoide activa grave. Psoriasis: tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz. dermatitis atópica: sandimmun neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la ciclosporina, embarazo y lactancia

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta BSS 2022-PSB/GLC-1290-s v3.0 del 18 de julio de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Posología

Las dosis diarias de Sandimmun Neoral siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES), las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Población general

Trasplante

Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en dos tomas en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun Neoral se usa en combinación con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun Neoral y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se usa en combinación con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa; la dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun Neoral de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun Neoral para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun Neoral o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con la ciclosporina, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de ciclosporina para tratar la EICH crónica leve.

#### Otras indicaciones distintas del trasplante

Al emplear Sandimmun Neoral para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

#### Uveítis endógena

Para la inducción de la remisión, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun Neoral no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.  
Síndrome nefrótico

Para la inducción de la remisión, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun Neoral no da resultados satisfactorios, se recomienda combinarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun Neoral.

Las dosis deben ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (principalmente, la creatinina sérica), pero en ningún caso deben sobrepasar los 5 mg/kg al día en los adultos y los 6 mg/kg al día en los niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

#### Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar los 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun Neoral durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun Neoral puede usarse en combinación con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). También puede combinarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun Neoral en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

#### Psoriasis

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la inducción de la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

#### Dermatitis atópica

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy severos, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun Neoral, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun Neoral.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

Todas las indicaciones

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No obstante, debido a su potencial nefrotóxico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), se recomienda una estricta vigilancia de la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Todas las indicaciones)

#### Indicaciones distintas del trasplante

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante). En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Disfunción hepática

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas severas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los pacientes con disfunción hepática severa, puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con la ciclosporina en niños sigue siendo escasa. En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos. En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun Neoral para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante).

### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Aunque es escasa la experiencia con la ciclosporina en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina oral en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones  $\geq 50\%$  de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

### Cambio de Sandimmun por vía oral a Sandimmun Neoral

La información disponible indica que después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se obtienen concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina comparables. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) más altas y una mayor exposición al medicamento (AUC). En un reducido porcentaje de pacientes, estos cambios son más pronunciados y pueden revestir una importancia clínica. Su magnitud depende en gran medida de la variancia individual de la absorción de la ciclosporina con el producto Sandimmun utilizado originalmente, cuya biodisponibilidad es extremadamente variable. Los pacientes con concentraciones mínimas variables o tratados con dosis muy altas de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sandimmun pueden ser personas que absorben mal o de manera irregular la ciclosporina (p. ej., pacientes con fibrosis quística, trasplante de hígado con colestasis o mala secreción biliar, los niños o algunos pacientes con trasplante renal); al cambiar a Sandimmun Neoral, tales personas pueden empezar a absorber normalmente el medicamento. Así, en esta población, el aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1 puede ser mayor de lo que se observa generalmente. Por lo tanto, la dosis de Sandimmun Neoral debe ajustarse individualmente para reducirla hasta el nivel que produzca las concentraciones mínimas deseadas.

Cabe subrayar que, con Sandimmun Neoral, la absorción de la ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (AUC) es mucho más estrecha que con Sandimmun. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más robusto y fiable para la supervisión del tratamiento.

Como el cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral puede implicar una mayor exposición al medicamento, deben seguirse las reglas descritas a continuación:

En pacientes trasplantados, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina deben medirse inicialmente de 4 a 7 días después del cambio a Sandimmun Neoral. Además, deben vigilarse los parámetros clínicos de seguridad como la creatinina sérica y la tensión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio.

Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico o si se deterioran los parámetros clínicos de seguridad, la dosis debe ajustarse en consecuencia.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones séricas de creatinina y la tensión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de creatinina o la tensión arterial son significativamente mayores que los niveles previos al cambio o si las concentraciones séricas de creatinina aumentan más de un 30% respecto a los niveles previos al tratamiento con Sandimmun en más de una determinación, debe reducirse la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Precauciones adicionales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina.

#### Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

#### Modo de administración Administración oral

Las cápsulas Sandimmun Neoral deben tomarse enteras.

La solución oral Sandimmun Neoral debe diluirse de preferencia con jugo de naranja o de manzana; sin embargo, pueden emplearse otras bebidas, por ejemplo, refrescos, según el gusto de cada persona. Justo antes de tomar la solución oral, esta debe agitarse bien. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del citocromo P450, debe evitarse la dilución con jugo de pomelo (véase el apartado INTERACCIONES). La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. Para limpiar la jeringa, esta no debe enjuagarse, sino que debe limpiarse por fuera con un paño seco (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

#### Administración intravenosa

Los tipos de envases adecuados para la solución de infusión se describen en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACIÓN.

En vista del riesgo de anafilaxia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), el concentrado Sandimmun para solución de infusión se reserva exclusivamente a pacientes trasplantados que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p. ej., justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es en el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de infusión debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución fisiológica o con solución glucosada al 5% y debe administrarse por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 2 a 6 horas.

Una vez abierta la ampolla, su contenido debe usarse inmediatamente. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Todas las indicaciones

#### Supervisión médica

Solo deben recetar Sandimmun Neoral y el concentrado Sandimmun para solución de infusión médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides  
El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

síndrome de dificultad respiratoria aguda, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H1 + H2), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

#### Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina) ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun Neoral que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

#### Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con la ciclosporina pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p. ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función



renal ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Hepatotoxicidad y lesión hepática

La ciclosporina también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas en función de la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

#### Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados solo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### Hipertensión

El tratamiento con la ciclosporina requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo, el isradipino (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Aumento de los lípidos en sangre

Puesto que la ciclosporina ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio (véase el apartado INTERACCIONES). En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

#### Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

#### Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gpP) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP), como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Excipientes especiales: Etanol

El contenido de etanol (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun Neoral o del concentrado Sandimmun para solución de infusión a niños.

#### Conducción y uso de máquinas

Sandimmun Neoral puede causar trastornos neurológicos y visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun Neoral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

#### Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun Neoral debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con uveítis endógena.

#### Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun Neoral debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun Neoral sin elevaciones de la creatinemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun Neoral durante más de 1 año.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

#### Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun Neoral, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroideo o si se aumenta la dosis del mismo (véase el apartado INTERACCIONES).

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento sobrepasa el 50%, es obligatorio reducir la dosis un 50%. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de combinación de Sandimmun con el metotrexato (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Precauciones adicionales en la psoriasis

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con psoriasis. Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con la ciclosporina, al igual que con el tratamiento inmunodepresor convencional. Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun Neoral sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

Algunos pacientes tratados con la ciclosporina han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la suspensión rápida del medicamento.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

#### Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de 1 mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con dermatitis atópica.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun Neoral, hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, estas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir la administración si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea severa.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun Neoral, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES); si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

#### Nuevas Reacciones Adversas

##### Resumen del perfil toxicológico

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Algunos cánceres pueden ser mortales.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ) y muy raras ( $<1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados.

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Frecuentes	Rubefacción
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, molestia abdominal, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, erupción
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raros	Trastornos menstruales
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun Neoral o Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de reacciones adversas, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)**

<p><b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia</p> <p><b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia</p> <p><b>Trastornos del sistema nervioso</b> Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña</p> <p><b>Trastornos gastrointestinales</b> Pancreatitis aguda</p> <p><b>Trastornos hepatobiliares</b> Hepatotoxicidad y lesión hepática que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)</p> <p><b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Hipertricosis</p> <p><b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades inferiores</p> <p><b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Ginecomastia</p> <p><b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Fatiga, aumento de peso</p>
---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad y lesión hepática

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con la ciclosporina durante los ensayos clínicos y desde la

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia que en la mayoría de los casos aparecieron durante el primer mes de tratamiento. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Dolor de extremidades inferiores

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

#### Nuevas interacciones

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación, figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

#### Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Interacciones que deben tenerse en cuenta

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe tenerse precaución al usar la ciclosporina en combinación con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4. La ciclosporina es un sustrato de la gpP, por lo que los inhibidores o inductores de la gpP pueden alterar las concentraciones de ciclosporina.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- En pacientes trasplantados: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o la suspensión del medicamento coadministrado.
- Indicaciones distintas del trasplante: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

#### Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

#### Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p. ej., eritromicina [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones especiales en la dermatitis atópica], azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes

#### Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de histamina (p. ej., cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado «Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante»).

Debe evitarse la coadministración con el tacrólimus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos con un efecto de primer paso limitado (p. ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p. ej., diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fíbrico (p. ej., bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (bomba de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de estas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán o dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una toxicidad digitálica severa en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para poder detectar precozmente las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, a lo que seguirá la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales severas, tales como insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis.

Si se utilizan digoxina, colquicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everólimus o el sirólimus en combinación con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everólimus y el sirólimus solo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everólimus y sirólimus.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina (véase el párrafo «Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina» del apartado INTERACCIONES, y el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la gpP (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p. ej., doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos

La coadministración de ciclosporina y micofenolato sódico o micofenolato mofetilo en pacientes trasplantados puede reducir la exposición media al ácido micofenólico en un 20%- 50% en comparación con otros inmunodepresores. Debe tenerse en cuenta esta información cuando se coadministren estos fármacos.

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el AUC (0-∞) plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la C<sub>máx</sub> en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

**Nueva dosificación**

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

Las dosis diarias de Sandimmun Neoral siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES), las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Población general**

**Trasplante**

### **Trasplante de órgano sólido**

El tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en dos tomas en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Acta No. 11 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando Sandimmun Neoral se usa en combinación con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun Neoral y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se usa en combinación con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

#### Trasplante de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa; la dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun Neoral de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun Neoral para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun Neoral o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con la ciclosporina, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de ciclosporina para tratar la EICH crónica leve.

#### Otras indicaciones distintas del trasplante

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al emplear Sandimmun Neoral para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

#### Uveítis endógena

Para la inducción de la remisión, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun Neoral no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

#### Síndrome nefrótico

Para la inducción de la remisión, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la monoterapia con Sandimmun Neoral no da resultados satisfactorios, se recomienda combinarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun Neoral.

Las dosis deben ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (principalmente, la creatinina sérica), pero en ningún caso deben sobrepasar los 5 mg/kg al día en los adultos y los 6 mg/kg al día en los niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

#### Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar los 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun Neoral durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun Neoral puede usarse en combinación con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). También puede combinarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun Neoral en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

#### Psoriasis

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la inducción de la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.



Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

#### **Dermatitis atópica**

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy severos, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun Neoral, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun Neoral.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Disfunción renal**

Todas las indicaciones

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No obstante, debido a su potencial nefrotóxico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), se recomienda una estricta vigilancia de la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Todas las indicaciones)

##### **Indicaciones distintas del trasplante**

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante). En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

##### **Disfunción hepática**

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas severas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los pacientes con disfunción hepática severa, puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

##### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

La experiencia con la ciclosporina en niños sigue siendo escasa. En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos. En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun Neoral para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante).

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Aunque es escasa la experiencia con la ciclosporina en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina oral en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones  $\geq 50\%$  de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

#### **Cambio de Sandimmun por vía oral a Sandimmun Neoral**

La información disponible indica que después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se obtienen concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina comparables. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) más altas y una mayor exposición al medicamento (AUC). En un reducido porcentaje de pacientes, estos cambios son más pronunciados y pueden revestir una importancia clínica. Su magnitud depende en gran medida de la variancia individual de la absorción de la ciclosporina con el producto Sandimmun utilizado originalmente, cuya biodisponibilidad es extremadamente variable. Los pacientes con concentraciones mínimas variables o tratados con dosis muy altas de Sandimmun pueden ser personas que absorben mal o de manera irregular la ciclosporina (p. ej., pacientes con fibrosis quística, trasplante de hígado con colestasis o mala secreción biliar, los niños o algunos pacientes con trasplante renal); al cambiar a Sandimmun Neoral, tales personas pueden empezar a absorber normalmente el medicamento. Así, en esta población, el aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1 puede ser mayor de lo que se observa generalmente. Por lo tanto, la dosis de Sandimmun Neoral debe ajustarse individualmente para reducirla hasta el nivel que produzca las concentraciones mínimas deseadas.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Cabe subrayar que, con Sandimmun Neoral, la absorción de la ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (AUC) es mucho más estrecha que con Sandimmun. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más robusto y fiable para la supervisión del tratamiento.**

**Como el cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral puede implicar una mayor exposición al medicamento, deben seguirse las reglas descritas a continuación:**

**En pacientes trasplantados, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina deben medirse inicialmente de 4 a 7 días después del cambio a Sandimmun Neoral. Además, deben vigilarse los parámetros clínicos de seguridad como la creatinina sérica y la tensión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio.**

**Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico o si se deterioran los parámetros clínicos de seguridad, la dosis debe ajustarse en consecuencia.**

**En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones séricas de creatinina y la tensión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de creatinina o la tensión arterial son significativamente mayores que los niveles previos al cambio o si las concentraciones séricas de creatinina aumentan más de un 30% respecto a los niveles previos al tratamiento con Sandimmun en más de una determinación, debe reducirse la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Precauciones adicionales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina.**

### **Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina**

**El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.**

### **Modo de administración Administración oral**

**Las cápsulas Sandimmun Neoral deben tomarse enteras.**

**La solución oral Sandimmun Neoral debe diluirse de preferencia con jugo de naranja o de manzana; sin embargo, pueden emplearse otras bebidas, por ejemplo, refrescos, según el gusto de cada persona. Justo antes de tomar la solución oral, esta debe agitarse bien. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del citocromo P450, debe evitarse la dilución con jugo de pomelo (véase el apartado INTERACCIONES). La jeringa**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no debe entrar en contacto con el diluyente. Para limpiar la jeringa, esta no debe enjuagarse, sino que debe limpiarse por fuera con un paño seco (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

#### Administración intravenosa

Los tipos de envases adecuados para la solución de infusión se describen en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACIÓN.

En vista del riesgo de anafilaxia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), el concentrado Sandimmun para solución de infusión se reserva exclusivamente a pacientes trasplantados que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p. ej., justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es en el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de infusión debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución fisiológica o con solución glucosada al 5% y debe administrarse por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 2 a 6 horas.

Una vez abierta la ampolla, su contenido debe usarse inmediatamente. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Todas las indicaciones

#### Supervisión médica

Solo deben recetar Sandimmun Neoral y el concentrado Sandimmun para solución de infusión médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

#### Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria aguda, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H1 + H2), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

### Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina) ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun Neoral que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

### Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

### Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con la ciclosporina pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p. ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es preciso vigilar de cerca

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los parámetros de la función renal ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Hepatotoxicidad y lesión hepática

La ciclosporina también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas en función de la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

#### Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados solo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### Hipertensión

El tratamiento con la ciclosporina requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), de preferencia con un antihipertensivo que no

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo, el isradipino (véase el apartado INTERACCIONES).

#### **Aumento de los lípidos en sangre**

Puesto que la ciclosporina ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### **Hiperpotasemia**

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio (véase el apartado INTERACCIONES). En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

#### **Hipomagnesemia**

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

#### **Hiperuricemia**

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### **Vacunas vivas atenuadas**

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado INTERACCIONES).

#### **Interacciones**

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gpP) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP), como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones (véase el apartado INTERACCIONES).

#### **Excipientes especiales: Etanol**

El contenido de etanol (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun Neoral o del concentrado Sandimmun para solución de infusión a niños.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Sandimmun Neoral puede causar trastornos neurológicos y visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun Neoral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante**

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

#### **Precauciones adicionales en la uveítis endógena**

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun Neoral debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con uveítis endógena.

#### **Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico**

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.



En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun Neoral debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun Neoral sin elevaciones de la creatininemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun Neoral durante más de 1 año.

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

#### Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun Neoral, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroideo o si se aumenta la dosis del mismo (véase el apartado INTERACCIONES).

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento sobrepasa el 50%, es obligatorio reducir la dosis un 50%. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de combinación de Sandimmun con el metotrexato (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Precauciones adicionales en la psoriasis

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con psoriasis. Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con la ciclosporina, al igual que con el tratamiento inmunodepresor convencional.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun Neoral sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

Algunos pacientes tratados con la ciclosporina han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la suspensión rápida del medicamento.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

#### Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de 1 mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con dermatitis atópica.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun Neoral, hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, estas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir la administración si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea severa.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun Neoral, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES); si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

## Nuevas Reacciones Adversas

### Resumen del perfil toxicológico

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Puede producirse asimismo una

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Algunos cánceres pueden ser mortales.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ) y muy raras ( $<1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados.

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblores, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Frecuentes	Rubefacción
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, molestia abdominal, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, erupción
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raros	Trastornos menstruales
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre, edema

**Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun Neoral o Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de reacciones adversas, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)**

<p><b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia</p> <p><b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia</p> <p><b>Trastornos del sistema nervioso</b> Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña</p> <p><b>Trastornos gastrointestinales</b> Pancreatitis aguda</p> <p><b>Trastornos hepatobiliares</b> Hepatotoxicidad y lesión hepática que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)</p> <p><b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Hipertricosis</p> <p><b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades inferiores</p> <p><b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Ginecomastia</p> <p><b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Fatiga, aumento de peso</p>
---

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

#### Hepatotoxicidad y lesión hepática

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con la ciclosporina durante los

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia que en la mayoría de los casos aparecieron durante el primer mes de tratamiento. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Dolor de extremidades inferiores**

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

#### **Nuevas interacciones**

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación, figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

#### **Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante**

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Interacciones que deben tenerse en cuenta**

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe tenerse precaución al usar la ciclosporina en combinación con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta**

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4. La ciclosporina es un sustrato de la gpP, por lo que los inhibidores o inductores de la gpP pueden alterar las concentraciones de ciclosporina.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- En pacientes trasplantados: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o la suspensión del medicamento coadministrado.
- Indicaciones distintas del trasplante: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

#### Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

#### Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p. ej., eritromicina [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones especiales en la dermatitis atópica], azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

#### Otras interacciones importantes

##### Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

##### Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol),



antinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p. ej., cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado «Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante»).

Debe evitarse la coadministración con el tacrólimus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antinflamatorios no esteroideos con un efecto de primer paso limitado (p. ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los antinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p. ej., diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fíbrico (p. ej., bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

#### Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (bomba de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de estas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán o dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una toxicidad digitalica severa en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para poder detectar precozmente las manifestaciones tóxicas de la

digoxina o la colquicina, a lo que seguirá la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales severas, tales como insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis.

Si se utilizan digoxina, colquicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everólimus o el sirólimus en combinación con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everólimus y el sirólimus solo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everólimus y sirólimus.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina (véase el párrafo «Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina» del apartado INTERACCIONES, y el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la gpP (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p. ej., doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

#### Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos

La coadministración de ciclosporina y micofenolato sódico o micofenolato mofetilo en pacientes trasplantados puede reducir la exposición media al ácido micofenólico en un 20%- 50% en comparación con otros inmunodepresores. Debe tenerse en cuenta esta información cuando se coadministren estos fármacos.

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el AUC (0-∞) plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la C<sub>máx</sub> en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado inicial.

#### 3.1.9.5 KABIZOLID

Expediente : 20121679  
Radicado : 20221215745  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:  
Cada mL contiene 2 mg de LINEZOLID

Forma farmacéutica: solución inyectable

#### Indicaciones:

Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteremia concurrentes como: neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial. Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por staphylococcus aureus resistente y sensibles a meticilina, infecciones por enterococcus resistentes a vancomicina. Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno gram negativo. Puede ser utilizado en niños

#### Contraindicaciones:

hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado a pacientes bajo tratamiento con un imao reversible con: hidrocloreuro de tramadol, dapoxetina, escitalopram, succinato de desvenlafaxina, lorcaserin hidrocloreuro, guayacolato de glicerilo (guaifenesia) 2% + dextrometorfano bromhidrato 0.1%, paroxetina.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencia. con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

**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 2022 allegado mediante radicado No. 20221215745

Nueva dosificación

Posología

Linezolid 2 mg/ml solución para perfusión puede ser usada como terapia inicial. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%.

Dosis recomendadas y duración del tratamiento en adultos:

La duración del tratamiento depende del microorganismo patógeno, el lugar de infección y su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Las siguientes recomendaciones sobre la duración del tratamiento son un reflejo de las usadas en los ensayos clínicos. Es posible que para algunos tipos de infección sean adecuadas unas pautas terapéuticas más cortas, aunque no se han evaluado en ensayos clínicos.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia del linezolid administrado en periodos superiores a 28 días.

No es necesario un aumento de la dosis recomendada ni de la duración del tratamiento para infecciones asociadas a bacteriemia concurrente.

Las recomendaciones de dosis para la solución para infusión son como sigue:

Infecciones	Dosificación	Duración del tratamiento
Neumonía Nosocomial	600 mg dos veces al día	10 – 14 Días consecutivos
Neumonía adquirida en comunidades		
Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos	600 mg dos veces al día	

Población pediátrica:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se puede establecer una recomendación posológica ya que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de la linezolid en niños y adolescentes (< 18 años). Por tanto, hasta que no se disponga de más datos, no se recomienda usar linezolid en esta población.

Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de la creatinina [ClCr] < 30 ml/min): No se requieren ajustes de la dosis. Puesto que se desconoce la importancia clínica de una exposición mayor (hasta 10 veces) a los dos metabolitos principales del linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, linezolid debe usarse con precaución en estos pacientes y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Puesto que cerca del 30% de la dosis de linezolid se elimina durante las 3 horas de la hemodiálisis, linezolid sólo debe administrarse después de la diálisis en este tipo de pacientes. Los principales metabolitos del linezolid son eliminados en parte durante la hemodiálisis, aunque las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente muy superiores después de la diálisis a las observadas en pacientes con una función renal normal o una insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, el linezolid debe usarse con una precaución especial en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid a pacientes sometidos a una diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (distintos a la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de la dosis. No obstante, existen pocos datos clínicos y se recomienda usar el linezolid sólo en aquellos pacientes en los que se considera que los efectos beneficiosos previsibles superan el riesgo teórico.

#### Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Linezolid no debería utilizarse en pacientes que toman algún producto medicinal que inhiba las monoamino oxidasas A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) o dentro de las siguientes dos semanas de la toma de cualquier producto medicinal tal.

A menos que existan instalaciones disponibles para observación y monitoreo cercano de la presión sanguínea, linezolid no debería administrarse a pacientes con las siguientes condiciones clínicas subyacentes o en los siguientes tipos de medicaciones concomitantes:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, trastorno esquizoafectivo, estados de confusión aguda.

- Pacientes que toman cualquiera de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos triciclos, agonistas del receptor 5-HT<sub>1</sub> de serotonina (triptanos), agentes simpaticomiméticos que actúan de manera directa o indirecta (incluyendo los broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), agentes vasopresores (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

Los datos en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y, en consecuencia, la lactancia debería suspenderse antes y durante la administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que tras interrumpir el tratamiento los parámetros hematológicos afectados han aumentado hacia los niveles anteriores al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada en tratamiento con linezolid pueden presentar un mayor riesgo de experimentar discrasias sanguíneas que los pacientes más jóvenes.

La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con alteración de la función renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes que: presentan anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o que reduzca el recuento o que afecte de forma adversa al recuento o a la función plaquetaria; presenten alteración de la función renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Sólo debe administrarse linezolid a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión significativa debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación de este se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implementar las medidas terapéuticas apropiadas.

Se recomienda, además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post-comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de anemia sideroblástica durante la experiencia post-comercialización. En los casos en los que se conoce el momento del comienzo, la mayoría de los pacientes fueron tratados durante más de 28 días. La mayoría de los pacientes se recuperaron total o parcialmente tras la interrupción del tratamiento con linezolid, con o sin tratamiento para la anemia.

Desequilibrio de la mortalidad en un ensayo clínico en pacientes con infecciones vasculares por Gram- positivos relacionadas con el catéter.

En un estudio abierto en pacientes gravemente enfermos con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ( $p = 0,0162$ ) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; TC 95%: 1,38- 4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo Gram-negativos y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una coinfección por microorganismos Gram-negativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos Gram-negativos.

#### Diarrea y colitis asociada a antibacterianos

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o se confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid. Deben instaurarse las medidas oportunas.

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, se han notificado casos de diarrea asociada a antibacterianos y de colitis asociada a antibacterianos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis con desenlace mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con linezolid. Si se sospecha o se confirma diarrea asociada a antibacterianos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido linezolid, e instaurar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

#### Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. Si se produce acidosis láctica se deben valorar los beneficios de la continuación del tratamiento con linezolid frente a los riesgos potenciales.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Disfunción mitocondrial

Linezolid inhibe la síntesis proteica mitocondrial. Como resultado de esta inhibición pueden producirse acontecimientos adversos, tales como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica); estos acontecimientos son más frecuentes cuando la duración del tratamiento es superior a 28 días.

#### Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociadas a la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (TSRSs) y opioides. Por tanto, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, salvo si la administración de linezolid y agentes serotoninérgicos es absolutamente necesaria. En estos casos, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si aparecieran signos o síntomas se debe considerar discontinuar uno o los dos agentes; si se suspende el tratamiento con el agente serotoninérgico, pueden desaparecer los síntomas.

#### Neuropatía óptica y periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica, así como de neuropatía óptica y neuritis óptica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con linezolid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días.

Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y se debe consultar al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Linezolid por un período superior a los 28 días recomendados.

La continuación del tratamiento con Linezolid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos.

Puede existir un mayor riesgo de neuropatías cuando se utiliza linezolid en pacientes que actualmente están tomando o que han tomado recientemente medicación antimicobacteriana para el tratamiento de la tuberculosis.

#### Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

#### Inhibidores de la monoamino oxidasa

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



linezolid en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente. Uso junto con alimentos ricos en tiramina. Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina.

#### Sobreinfección

No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal.

Ocasionalmente, el uso de antibacterianos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

#### Poblaciones especiales

Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con alteración de la función renal grave, y únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo. Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con alteración de la función hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo.

#### Efectos sobre la fertilidad

En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano.

#### Ensayos clínicos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra durante periodos más prolongados de 28 días.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías.

#### Excipientes

##### Glucosa

Este medicamento contiene 45,7 mg de glucosa por cada ml de solución (13,7 g/300 ml), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus u otras condiciones asociadas con intolerancia a la glucosa.

##### Sodio

Cada ml de solución también contiene 0.38 mg (114 mg/300 ml) de sodio, equivalente a 0.02 % de la máxima Ingesta diaria recomendada (RDI) por parte de la OMS de 2 g de sodio para un adulto. El contenido de sodio debería tenerse en cuenta en pacientes en una dieta con sodio controlado.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La solución para infusión de Linezolid puede prepararse adicionalmente para administración con soluciones que contienen sodio y esto debería considerarse en relación al sodio total que se administrará a los pacientes a partir de todas las fuentes.

#### Nuevas Reacciones Adversas

En la siguiente tabla se relacionan todas las reacciones adversas medicamentosas con una frecuencia basada en todos los datos de causalidad de los ensayos clínicos en los que participaron en total más de 6.000 pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días.

Las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (8,9%), cefalea (4,2%), náuseas (6,9%) y vómitos (4,0%).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la tabla en la categoría de "Frecuencia no conocida", ya que la frecuencia no se ha podido estimar a partir de los datos disponibles.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros (de  $= 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Comunes (≥1/100 to <1/10)	Poco comunes (≥1/1,000 to <1/100)	Raros (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas	Colitis asociada a antibióticos incluyendo colitis pseudomembranosa *, vaginitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia*, Anemia*†	pancitopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinofilia	Anemia sideroblástica *	mielosupresión*,
Trastornos del sistema inmunológico			anafilaxis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia	Acidosis láctica*,	
Trastornos psiquiátricos	insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareo,	convulsiones*, neuropatía periférica * hipoestesia, parestesia		Síndrome serotoninérgico**,
Trastornos oculares		Neuropatía óptica*, Visión borrosa*	Cambios en el campo visual*	Neuritis óptica*, pérdida de visión*, cambios en la agudeza visual*, cambios en la visión del color*,
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos Cardiacos		Arritmia (taquicardia)		
Trastornos vasculares	hipertensión	Ataques isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis		
Trastornos Gastrointestinales	diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal localizado o general, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	Decoloración de la superficie dental	
Trastornos Hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina.	Incremento de la bilirrubina total		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción	angioedema, urticaria, dermatitis bullosa, dermatitis, diaforesis,	Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Hipersensibilidad, vasculitis	Alopecia
Trastornos Renales y urinarios	Incremento del BUN	Fallo Renal, polyuria, incremento de creatinina		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos vulvovaginales		
Trastornos generales y del lugar de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en la zona de inyección, aumento de sed		
Investigación	<u>Bioquímica</u>  Aumento de LDH, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o	<u>Bioquímica</u>  Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	disminución de potasio o bicarbonato.	cloruro.		
	<u>Hematología</u> Aumento de neutrófilos o eosinófilos Disminución de la hemoglobina Hematocrito o recuento de glóbulos rojos aumento o disminución del recuento de plaquetas o glóbulos blancos	<u>Hematología</u> Aumento del recuento de reticulocitos Disminución de neutrófilos		

\* Ver la sección advertencias y precauciones

\*\* Ver las secciones contraindicaciones e interacciones

# Frecuencia de la reacción adversa estimada usando “la regla de 3”

† Ver abajo

Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

† En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en el 2% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que suponían una amenaza para la vida y con comorbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid = 28 días fue del 2,5% (33/1326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados = 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días

#### Población pediátrica

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid para los pacientes pediátricos difiera del de adultos.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

#### Nuevas Interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Inhibidores de la monoamino oxidasa

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente.

#### Interacciones potenciales que producen aumento de la presión sanguínea

Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreto de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreto de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14- 18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11mm Hg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada.

#### Interacciones serotoninérgicas potenciales

En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperpirexia).

Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos.

Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (TSRS) y opioides. Por tanto, aunque la administración concomitante está contraindicada, el manejo de los pacientes en los que el tratamiento con linezolid y agentes serotoninérgicos es esencial, se describe en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### Utilización junto con alimentos ricos en tiramina

No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja).

#### Medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450

Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (IA2, 2C9,

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid.

#### Rifampicina

Se ha estudiado el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en dieciséis varones adultos sanos a los que se les administró 600 mg de linezolid dos veces al día durante 2,5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de linezolid una media del 21% [90% TC, 15, 27] y una media del 32% [90% TC, 27,37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica.

#### Warfarina

La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del CNI (Cociente Normalizado Internacional) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del CNI. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### Nueva dosificación

##### Posología

Linezolid 2 mg/ml solución para perfusión puede ser usada como terapia inicial. Los pacientes que inicien el tratamiento con la formulación parenteral pueden pasar a cualquiera de las presentaciones orales, cuando esté indicado clínicamente. En este caso no se requiere ajuste de dosis, ya que la biodisponibilidad oral de linezolid es aproximadamente del 100%.

##### Dosis recomendadas y duración del tratamiento en adultos:

La duración del tratamiento depende del microorganismo patógeno, el lugar de infección y su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Las siguientes recomendaciones sobre la duración del tratamiento son un reflejo de las usadas en los ensayos clínicos. Es posible que para algunos tipos de infección sean adecuadas unas pautas terapéuticas más cortas, aunque no se han evaluado en ensayos clínicos.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia del linezolid administrado en periodos superiores a 28 días.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario un aumento de la dosis recomendada ni de la duración del tratamiento para infecciones asociadas a bacteriemia concurrente.

Las recomendaciones de dosis para la solución para infusión son como sigue:

Infecciones	Dosificación	Duración del tratamiento
Neumonía Nosocomial	600 mg dos veces al día	10 – 14 Días consecutivos
Neumonía adquirida en comunidades		
Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos	600 mg dos veces al día	

**Población pediátrica:**

No se puede establecer una recomendación posológica ya que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de la linezolid en niños y adolescentes (< 18 años). Por tanto, hasta que no se disponga de más datos, no se recomienda usar linezolid en esta población.

**Pacientes de edad avanzada:** No se requieren ajustes de la dosis.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere ningún ajuste de la dosis.

**Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de la creatinina [ClCr] < 30 ml/min):** No se requieren ajustes de la dosis. Puesto que se desconoce la importancia clínica de una exposición mayor (hasta 10 veces) a los dos metabolitos principales del linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave, linezolid debe usarse con precaución en estos pacientes y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Puesto que cerca del 30% de la dosis de linezolid se elimina durante las 3 horas de la hemodiálisis, linezolid sólo debe administrarse después de la diálisis en este tipo de pacientes. Los principales metabolitos del linezolid son eliminados en parte durante la hemodiálisis, aunque las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo considerablemente muy superiores después de la diálisis a las observadas en pacientes con una función renal normal o una insuficiencia renal leve o moderada.

Por tanto, el linezolid debe usarse con una precaución especial en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis y sólo cuando los efectos beneficiosos previsibles superen el riesgo teórico.

Hasta el momento, no hay experiencia en la administración de linezolid a pacientes sometidos a una diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternativos para la insuficiencia renal (distintos a la hemodiálisis).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se requieren ajustes de la dosis. No obstante, existen pocos datos clínicos y se recomienda usar el linezolid sólo en aquellos pacientes en los que se considera que los efectos beneficiosos previsibles superan el riesgo teórico.

#### **Nuevas Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.**

**Linezolid no debería utilizarse en pacientes que toman algún producto medicinal que inhiba las monoamino oxidasas A o B (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) o dentro de las siguientes dos semanas de la toma de cualquier producto medicinal tal.**

**A menos que existan instalaciones disponibles para observación y monitoreo cercano de la presión sanguínea, linezolid no debería administrarse a pacientes con las siguientes condiciones clínicas subyacentes o en los siguientes tipos de medicaciones concomitantes:**

- **Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, trastorno esquizoafectivo, estados de confusión aguda.**
- **Pacientes que toman cualquiera de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos triciclos, agonistas del receptor 5-HT1 de serotonina (triptanos), agentes simpaticomiméticos que actúan de manera directa o indirecta (incluyendo los broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), agentes vasopresores (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina), agentes dopaminérgicos (por ejemplo, dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.**

**Los datos en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y, en consecuencia, la lactancia debería suspenderse antes y durante la administración.**

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

##### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Mielosupresión**

**Se han notificado casos de mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con linezolid. En los pacientes en los que se realizó seguimiento, se ha visto que tras interrumpir el tratamiento los parámetros hematológicos afectados han aumentado hacia los niveles anteriores al tratamiento. El riesgo de estos efectos parece asociarse con la duración del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada en tratamiento con linezolid pueden presentar un mayor riesgo de experimentar discrasias sanguíneas que los pacientes más jóvenes.**

La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con alteración de la función renal grave, sometidos o no a diálisis. Por lo tanto, se recomienda realizar un estrecho control del hemograma en pacientes que: presentan anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia; reciban medicación concomitante que pueda disminuir los niveles de hemoglobina y el recuento de hematíes o que reduzca el recuento o que afecte de forma adversa al recuento o a la función plaquetaria; presenten alteración de la función renal grave; o que reciban más de 10-14 días de tratamiento. Sólo debe administrarse linezolid a estos pacientes si es posible realizar un estrecho control de los niveles de hemoglobina, recuento sanguíneo y de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión significativa debe interrumpirse el tratamiento, a menos que la continuación de este se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso, se realizará un seguimiento exhaustivo de los parámetros hematológicos y se deben implementar las medidas terapéuticas apropiadas.

Se recomienda, además, un hemograma completo semanal (incluyendo hemoglobina, plaquetas, recuento leucocitario absoluto y fórmula) a los pacientes que reciban linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima de tratamiento recomendada de 28 días. Estos pacientes requirieron con mayor frecuencia transfusión sanguínea. También se han notificado durante la experiencia post- comercialización casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes que recibieron linezolid durante más de 28 días.

Se han notificado casos de anemia sideroblástica durante la experiencia post-comercialización. En los casos en los que se conoce el momento del comienzo, la mayoría de los pacientes fueron tratados durante más de 28 días. La mayoría de los pacientes se recuperaron total o parcialmente tras la interrupción del tratamiento con linezolid, con o sin tratamiento para la anemia.

Desequilibrio de la mortalidad en un ensayo clínico en pacientes con infecciones vasculares por Gram- positivos relacionadas con el catéter.

En un estudio abierto en pacientes gravemente enfermos con infecciones vasculares relacionadas con catéter se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid frente a aquellos tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la tasa de mortalidad fue el estatus basal de infección por Gram-positivos. Las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram-positivos (odds ratio 0,96; IC 95%: 0,58-1,59), pero fue significativamente superior ( $p = 0,0162$ ) en el brazo de linezolid para los pacientes infectados con cualquier otro microorganismo o en los que no se aisló ningún microorganismo basal (odds ratio 2,48; TC 95%: 1,38- 4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del fármaco en estudio. En el brazo de linezolid, hubo más pacientes que adquirieron infecciones por microorganismos Gram-negativos durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por microorganismo Gram-negativos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y por infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una coinfección por microorganismos Gram-negativos si no hay otros tratamientos alternativos disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse tratamiento concomitante frente a microorganismos Gram-negativos.

#### **Diarrea y colitis asociada a antibacterianos**

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibacterianos, incluyendo linezolid. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de cualquier antibacteriano. Si se sospecha o se confirma una colitis asociada al antibiótico, puede estar justificado interrumpir el linezolid. Deben instaurarse las medidas oportunas.

Con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, se han notificado casos de diarrea asociada a antibacterianos y de colitis asociada a antibacterianos, incluida colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis con desenlace mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con linezolid. Si se sospecha o se confirma diarrea asociada a antibacterianos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento con los agentes antibacterianos, incluido linezolid, e instaurar medidas terapéuticas adecuadas inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

#### **Acidosis láctica**

Se han notificado casos de acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de acidosis metabólica incluyendo náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, nivel bajo de bicarbonato o hiperventilación mientras están siendo tratados con linezolid deben recibir atención médica inmediata. Si se produce acidosis láctica se deben valorar los beneficios de la continuación del tratamiento con linezolid frente a los riesgos potenciales.

#### **Disfunción mitocondrial**

Linezolid inhibe la síntesis proteica mitocondrial. Como resultado de esta inhibición pueden producirse acontecimientos adversos, tales como acidosis láctica, anemia y neuropatía (óptica y periférica); estos acontecimientos son más frecuentes cuando la duración del tratamiento es superior a 28 días.

#### **Síndrome serotoninérgico**

Se han comunicado notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociadas a la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (TSRSs) y opioides. Por tanto, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, salvo si la administración de linezolid y agentes serotoninérgicos es absolutamente necesaria. En estos casos, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si aparecieran signos o síntomas se debe considerar discontinuar uno

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o los dos agentes; si se suspende el tratamiento con el agente serotoninérgico, pueden desaparecer los síntomas.

#### **Neuropatía óptica y periférica**

Se han notificado casos de neuropatía periférica, así como de neuropatía óptica y neuritis óptica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con linezolid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante períodos superiores a la duración máxima recomendada de 28 días.

Se debe advertir a todos los pacientes que comuniquen síntomas de alteración visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual. En tales casos, se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y se debe consultar al oftalmólogo si fuera necesario. La función visual debe ser monitorizada regularmente, en cualquier paciente tratado con Linezolid por un período superior a los 28 días recomendados.

La continuación del tratamiento con Linezolid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, debe ser valorada frente a los posibles riesgos.

Puede existir un mayor riesgo de neuropatías cuando se utiliza linezolid en pacientes que actualmente están tomando o que han tomado recientemente medicación antimicobacteriana para el tratamiento de la tuberculosis.

#### **Convulsiones**

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos, se notificó un historial previo de convulsiones o de factores de riesgo para las mismas. Se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de convulsiones.

#### **Inhibidores de la monoamino oxidasa**

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibacteriano. Apenas se dispone de datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid en pacientes que reciben linezolid y presentan patologías subyacentes y/o reciben tratamiento concomitante con fármacos que incrementan este riesgo. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que sea posible realizar una estrecha observación y monitorización del paciente. Uso junto con alimentos ricos en tiramina

Debe advertirse a los pacientes que no consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina.

#### **Sobreinfección**

No se han evaluado en ensayos clínicos los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal.

Ocasionalmente, el uso de antibacterianos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes que recibieron linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presentan candidiasis

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

#### **Poblaciones especiales**

Linezolid se debe usar con especial precaución en pacientes con alteración de la función renal grave, y únicamente si el beneficio esperado se considera superior al posible riesgo. Se recomienda que linezolid se administre a pacientes con alteración de la función hepática grave sólo si se considera que el beneficio esperado supera el posible riesgo.

#### **Efectos sobre la fertilidad**

En los estudios realizados en ratas adultas macho con niveles de exposición a linezolid similares a los esperados en humanos, se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala. Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano.

#### **Ensayos clínicos**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid cuando se administra durante periodos más prolongados de 28 días.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito, lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Por consiguiente, se posee una experiencia limitada de la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías.

#### **Excipientes**

##### **Glucosa**

Este medicamento contiene 45,7 mg de glucosa por cada ml de solución (13,7 g/300 ml), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus u otras condiciones asociadas con intolerancia a la glucosa.

##### **Sodio**

Cada ml de solución también contiene 0.38 mg (114 mg/300 ml) de sodio, equivalente a 0.02 % de la máxima Ingesta diaria recomendada (RDI) por parte de la OMS de 2 g de sodio para un adulto. El contenido de sodio debería tenerse en cuenta en pacientes en una dieta con sodio controlado.

La solución para infusión de Linezolid puede prepararse adicionalmente para administración con soluciones que contienen sodio y esto debería considerarse en relación al sodio total que se administrará a los pacientes a partir de todas las fuentes.

#### **Nuevas Reacciones Adversas**

En la siguiente tabla se relacionan todas las reacciones adversas medicamentosas con una frecuencia basada en todos los datos de causalidad de los ensayos clínicos en los que participaron en total más de 6.000 pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (8,9%), cefalea (4,2%), náuseas (6,9%) y vómitos (4,0%).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la tabla en la categoría de “Frecuencia no conocida”, ya que la frecuencia no se ha podido estimar a partir de los datos disponibles.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros (de  $= 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Comunes ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Poco comunes ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas	Colitis asociada a antibióticos incluyendo colitis pseudomembranosa*, vaginitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia*, Anemia*†	pancitopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinofilia	Anemia sideroblástica *	mielosupresión*,
Trastornos del sistema inmunológico			anafilaxis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia	Acidosis láctica*,	
Trastornos psiquiátricos	insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, percepción errónea del sabor (sabor metálico), mareo,	convulsiones*, neuropatía periférica* hipoestesia, parestesia		Síndrome serotoninérgico**,
Trastornos oculares		Neuropatía óptica*, Vision borrosa*	Cambios en el campo visual*	Neuritis óptica*, pérdida de visión*, cambios en la agudeza visual*, cambios en la visión del color*,
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos		

Trastornos Cardiacos		Arritmia (taquicardia)		
Trastornos vasculares	hipertensión	Ataques isquémicos transitorios, flebitis, tromboflebitis		
Trastornos Gastrointestinales	diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal localizado o general, estreñimiento, dispepsia	pancreatitis, gastritis, boca seca, glositis, heces blandas, estomatitis, trastornos o cambio de color de la lengua	Decoloración de la superficie dental	
Trastornos Hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales; incremento de la AST, ALT y fosfatasa alcalina.	Incremento de la bilirrubina total		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción	angioedema, urticaria, dermatitis bullosa, dermatitis, diaforesis,	Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Hipersensibilidad, vasculitis	Alopecia
Trastornos Renales y urinarios	Incremento del BUN	Fallo Renal, polyuria, incremento de creatinina		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos vulvovaginales		
Trastornos generales y del lugar de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en la zona de inyección, aumento de sed		
Investigación	<u>Bioquímica</u> Aumento de LDH, creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia no basal. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o	<u>Bioquímica</u> Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia no basal. Aumento o disminución de		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>disminución de potasio o bicarbonato.</p> <p><u>Hematología</u></p> <p>Aumento de neutrófilos o eosinófilos Disminución de la hemoglobina</p> <p>Hematocrito o recuento de glóbulos rojos aumento o disminución del recuento de plaquetas o glóbulos blancos</p>	<p>cloruro.</p> <p><u>Hematología</u></p> <p>Aumento del recuento de reticulocitos</p> <p>Disminución de neutrófilos</p>		
--	---	--	--	--

\* Ver la sección advertencias y precauciones

\*\* Ver las secciones contraindicaciones e interacciones

# Frecuencia de la reacción adversa estimada usando “la regla de 3”

† Ver abajo

Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

† En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento se notificó anemia en el 2% de los pacientes. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones que suponían una amenaza para la vida y con co-morbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid = 28 días fue del 2,5% (33/1326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante > 28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con la medicación y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados = 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante más de 28 días

#### Población pediátrica

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid para los pacientes pediátricos difiera del de adultos.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

#### Nuevas Interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Inhibidores de la monoamino oxidasa

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO). Los datos de los estudios de interacción farmacológica y de seguridad de linezolid administrado a pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con riesgo de inhibición de la MAO son muy limitados. Por lo tanto, no se recomienda utilizar linezolid en estas circunstancias, a menos que se realice una estrecha observación y control del paciente.

#### **Interacciones potenciales que producen aumento de la presión sanguínea**

Linezolid aumentó el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreuro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. La administración simultánea de linezolid con pseudoefedrina o hidrocloreuro de fenilpropanolamina produjo incrementos medios de la tensión arterial sistólica del orden de 30-40 mmHg, comparados con los 11-15 mmHg que produce linezolid solo, los 14- 18 mmHg que produce la pseudoefedrina o la fenilpropanolamina solas y los 8-11mm Hg que produce el placebo. No se han realizado estudios similares en pacientes hipertensos. Se recomienda que si se administra linezolid con fármacos con efectos vasopresores (incluyendo agentes dopaminérgicos), se titulen las dosis de éstos cuidadosamente hasta alcanzar la respuesta deseada.

#### **Interacciones serotoninérgicas potenciales**

En voluntarios sanos, se estudió el potencial de interacción farmacológica de linezolid con dextrometorfano. Se administraron dos dosis de 20 mg de dextrometorfano con una diferencia de 4 horas, con o sin linezolid. En los sujetos sanos que recibieron linezolid y dextrometorfano no se observaron efectos del síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, inquietud, temblor, rubor, diaforesis, hiperpirexia).

Durante la experiencia postcomercialización: se ha notificado el caso de un paciente que experimentaba síntomas similares a los del síndrome serotoninérgico, durante la toma de linezolid y dextrometorfano, que se resolvieron con la interrupción de ambos tratamientos.

Se han comunicado casos de síndrome serotoninérgico, durante el uso clínico conjunto de linezolid con agentes serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (TSRS) y opioides. Por tanto, aunque la administración concomitante está contraindicada, el manejo de los pacientes en los que el tratamiento con linezolid y agentes serotoninérgicos es esencial, se describe en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### **Utilización junto con alimentos ricos en tiramina**

No se observó una respuesta presora significativa en los sujetos que recibieron linezolid y menos de 100 mg de tiramina. Esto sugiere que sólo es necesario evitar la ingesta de cantidades excesivas de alimentos o bebidas de alto contenido en tiramina (p.ej. queso curado, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentada como salsa de soja).

#### **Medicamentos que se metabolizan a través del citocromo P450**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Linezolid no es metabolizado de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) ni inhibe ninguna de las isoformas humanas de CYP clínicamente significativas (IA2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). De forma similar, linezolid no induce las isoenzimas P450 en ratas. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas inducidas por CYP450 con linezolid.

#### Rifampicina

Se ha estudiado el efecto de rifampicina en la farmacocinética de linezolid en dieciséis varones adultos sanos a los que se les administró 600 mg de linezolid dos veces al día durante 2,5 días, con y sin 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días. Rifampicina disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de linezolid una media del 21% [90% TC, 15, 27] y una media del 32% [90% TC, 27,37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica.

#### Warfarina

La administración simultánea de warfarina y linezolid (en estado estacionario), produjo una reducción del 10% del CNI (Cociente Normalizado Internacional) máximo medio y una disminución del 5% del AUC del CNI. Los datos procedentes de pacientes que han recibido warfarina y linezolid son insuficientes para evaluar la relevancia clínica, si existe, de estos hallazgos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2022 allegado mediante radicado No. 20221215745.

#### 3.1.9.6 VOCINTI® 20 MG VOCINTI® 10 MG

Expediente : 20153540 / 20139595  
Radicado : 20221220770 / 20221220768  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

#### Composición:

- Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 20 mg equivalente a vonoprazan fumarato 26.72000 mg
- Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 10 mg equivalente a vonoprazan fumarato 13.36000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Como agente alternativo para:

- tratamiento de úlcera gástrica (ug)
- tratamiento de úlcera duodenal (ud)
- tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
- prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aines.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- adyuvante para la erradicación de helicobacter pylori en pacientes con ulcera péptica o gastritis crónica

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos. También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del ph intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el ph intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un ph intragástrico ácido.

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CCDS v5.0 allegado mediante radicado inicial
- Propiedades farmacológicas

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

La dosis usual recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis erosiva por reflujo

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis recomendada es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica.

Posología para tratamiento de triple terapia de 7 días

Se recomienda que los 3 siguientes medicamentos se administren vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como se a requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Posología para tratamiento de 14 días Terapia dual:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina tres veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

Triple terapia:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

Terapia cuádruple:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día, 500 mg de claritromicina dos veces al día y 600 mg de citrato de bismuto y potasio dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

Población especial de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en pacientes de edad avanzada en general, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida.)

Pacientes pediátricos

El Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Función renal disminuida

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

#### Función hepática disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

#### Método de administración

Vonoprazan puede ser tomado sin necesidad de comida o fuera de horas de comida.

#### Nuevas Reacciones Adversas

#### Efectos indeseables

#### Pruebas clínicas

Los datos de ensayos clínicos para eventos adversos esperados se basan en la combinación de análisis de seguridad de los siguientes estudios: Curación de Esofagitis Erosiva (EE) (CCT-001 y CCT-002), terapia de mantenimiento para EE (CCT-003 y OCT-001), curación de GU (CCT-101), curación de DU (CCT-102), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de AINEs (CCT-301, OCT-301 y OCT-303), prevención de recurrencia de úlcera péptica asociada con el uso de LDA (CCT-302, OCT-302 y OCT-304) y tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD; CCT-201). Aunque el estudio en pacientes con NERD tiene el brazo de placebo y se considera que tiene los mejores datos, el número de pacientes (N=449 y 278 para TAK-438 y placebo, respectivamente) es relativamente pequeño en comparación con el número de pacientes de todos los demás estudios de comparación activa combinados (N=3162 y 1392 para TAK-438 y AG-1749 [Lansoprazol], respectivamente). Es por esto que los datos de seguridad combinados de los estudios comparativos de activos son usados para el análisis principal. Los datos de seguridad del estudio CCT-201 son analizados por separado. (Nota: AG-1749 (Lansoprazol) es el único comparador usado en los estudios comparativos.)

Se realizaron los estudios CCT-401, HP-301 y Vonoprazan 3002 para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, como parte de la terapia triple (CCT-401 y HP-301), terapia dual (HP-301) y terapia cuádruple (Vonoprazan-3002) en pacientes con *H. pylori*. La terapia dual, la terapia triple y terapias cuádruples utilizadas en estos estudios fueron seguras y bien toleradas. Los perfiles de seguridad generales de las terapias combinadas fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de los medicamentos individuales.

EE-301 se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, para la curación en pacientes con EE y para el mantenimiento de la curación en pacientes con EE curada. Vonoprazan fue seguro y bien tolerado en el tratamiento de pacientes con EE.

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se basa en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ); no

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

conocido (no se 1/1,000); muy raro (< 1/10,000); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos**

Frecuencia/ Grupo sistémico	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento	Náusea Distensión abdominal			
Investigaciones			Incremento en la gamma-glutamil-transferasa Incremento en Aspartato			
			Aminotransferasa Anomalía en la prueba de función hepática Incremento en Alanina Aminotransferasa			

Después de la comercialización

A continuación, una lista de las RAM que se observaron luego de la comercialización y no están incluidos abajo:

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Urticaria

Erupción cutánea

Trastornos hepatobiliares:

Hepatotoxicidad Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción

Eritema multiforme

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Propiedades farmacológicas**

**Nueva dosificación**

**Posología y forma de administración**

**Dosis adultos**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Úlcera gástrica**

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

### **Úlcera de duodeno**

La dosis usual recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

### **Esofagitis erosiva por reflujo**

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

**Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.**

La dosis recomendada es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica.

### **Posología para tratamiento de triple terapia de 7 días**

Se recomienda que los 3 siguientes medicamentos se administren vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como se a requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

### **Posología para tratamiento de 14 días Terapia dual:**

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina tres veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

### **Triple terapia:**

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

### **Terapia cuádruple:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día, 500 mg de claritromicina dos veces al día y 600 mg de citrato de bismuto y potasio dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de *H. pylori*.

### **Población especial de pacientes**

#### **Pacientes de edad avanzada**

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en pacientes de edad avanzada en general, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida.)

#### **Pacientes pediátricos**

El Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Función renal disminuida**

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

#### **Función hepática disminuida**

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección 5.2)

#### **Método de administración**

Vonoprazan puede ser tomado sin necesidad de comida o fuera de horas de comida.

### **Nuevas Reacciones Adversas**

#### **Efectos indeseables**

#### **Pruebas clínicas**

Los datos de ensayos clínicos para eventos adversos esperados se basan en la combinación de análisis de seguridad de los siguientes estudios: Curación de Esofagitis Erosiva (EE) (CCT-001 y CCT-002), terapia de mantenimiento para EE (CCT- 003 y OCT-001), curación de GU (CCT-101), curación de DU (CCT-102), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de AINEs (CCT-301, OCT-301 y OCT-303), prevención de recurrencia de úlcera péptica asociada con el uso de LDA (CCT-302, OCT- 302 y OCT-304) y tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD; CCT-201). Aunque el estudio en pacientes con NERD tiene el brazo de placebo y se considera que tiene los mejores datos, el número de pacientes (N=449 y 278 para TAK-438 y placebo, respectivamente) es relativamente pequeño en comparación con el número de pacientes de todos los demás estudios de comparación activa combinados (N=3162 y 1392 para TAK-438 y AG- 1749 [Lansoprazol], respectivamente). Es por esto que los datos de seguridad combinados de los estudios comparativos de activos son usados para e l

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



análisis principal. Los datos de seguridad del estudio CCT-201 son analizados por separado. (Nota: AG- 1749 (Lansoprazol) es el único comparador usado en los estudios comparativos.)

Se realizaron los estudios CCT-401, HP-301 y Vonoprazan 3002 para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, como parte de la terapia triple (CCT-401 y HP-301), terapia dual (HP-301) y terapia cuádruple (Vonoprazan-3002) en pacientes con H. pylori. La terapia dual, la terapia triple y terapias cuádruples utilizadas en estos estudios fueron seguras y bien toleradas. Los perfiles de seguridad generales de las terapias combinadas fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de los medicamentos individuales.

EE-301 se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de vonoprazan, para la curación en pacientes con EE y para el mantenimiento de la curación en pacientes con EE curada. Vonoprazan fue seguro y bien tolerado en el tratamiento de pacientes con EE.

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se basa en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ); no conocido (no se 1/1,000); muy raro ( $< 1/10,000$ ); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas con vonoprazan en estudios clínicos**

Frecuencia/ Grupo sistémico	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento	Náusea Distensión abdominal			
Investigaciones			Incremento en la gamma-glutamil-transferasa Incremento en Aspartato			
			Aminotransferasa Anomalía en la prueba de función hepática Incremento en Alanina Aminotransferasa			

#### Después de la comercialización

A continuación, una lista de las RAM que se observaron luego de la comercialización y no están incluidos abajo:

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico)

Urticaria

Erupción cutánea

#### Trastornos hepatobiliares:

Hepatotoxicidad Ictericia

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Erupción**

**Eritema multiforme**

**Síndrome de Stevens-Johnson**

**Necrólisis epidérmica tóxica**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CCDS v5.0 allegado mediante radicado inicial.**

### **3.1.9.7 TELMISARTAN TABLETAS 80 MG**

Expediente : 20059586  
Radicado : 20211189802 / 20221220945  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta contiene 80 mg de telmisartan

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. Lactancia. Obstrucción biliar. Insuficiencia hepática grave. Menores de 18 años. La combinación de aliskireno con ieca o araii (telmisartán) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. (índice de filtrado glomerular  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ). Hipertensión renovascular, hiperaldosteronismo primario. Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con un o más excipientes del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular: se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: cuando se administra telmisartán a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con telmisartán en pacientes con trasplante reciente

Acta No. 11 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de riñón. Hipovolemia intravascular: en los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con telmisartán.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona: se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afecten este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskireno el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona.

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario: el paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: de la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia: durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo. Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la coadministración de estos fármacos con telmisartán debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática: la mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Telmisartán debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Diabetes mellitus: en el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En pacientes con diabetes mellitus, la ac puede ser

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con telmisartán.

Otros: tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, telmisartán incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra. Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005422 emitido mediante Acta No. 3 de 2022 numeral 3.1.9.10. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión CO\_TELMISARTAN\_TAB\_80mg\_PIL fecha de revisión 13 de septiembre del 2022 allegado mediate radicado No. 20221220945
- Información para prescribir versión CO\_TELMISARTAN\_TAB\_80mg\_PI fecha de revisión 13 de septiembre del 2022 allegado mediate radicado No. 20221220945

#### Nueva dosificación

##### Posología

##### Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.

Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

##### Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg (ver sección 2.4). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

##### Insuficiencia hepática

Telmisartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 11 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 de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

#### Población pediátrica

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

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.1 y 3.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

Las tabletas de telmisartán son para administración oral una vez al día y deben tomarse con líquido, con o sin alimentos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento Telmisartán debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de las tabletas. Las tabletas deben sacarse del blíster justo antes de la administración.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2022, numeral 3.1.9.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**

#### Nueva dosificación

##### Posología

##### Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.

Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán.

Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

##### Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg (ver sección 2.4). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Insuficiencia hepática**

**Telmisartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.**

**En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.**

### **Población pediátrica**

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

**Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.1 y 3.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.**

### **Forma de administración**

**Las tabletas de telmisartán son para administración oral una vez al día y deben tomarse con líquido, con o sin alimentos.**

**Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento Telmisartán debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de las tabletas.**

**Las tabletas deben sacarse del blíster justo antes de la administración.**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión CO\_TELMISARTAN\_TAB\_80mg\_PIL fecha de revisión 13 de septiembre del 2022 y la información para prescribir versión CO\_TELMISARTAN\_TAB\_80mg\_PI fecha de revisión 13 de septiembre del 2022 allegados mediante radicado No. 20221220945.**

### **3.1.9.8 DARIVIH® 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20119498  
Radicado : 20211126315 / 20221220920  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

#### **Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene: darunavir etanolato equivalente a darunavir base 600 mg**

**Forma farmacéutica: tableta recubierta**

#### **Indicaciones:**

**Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral. Darunavir, combinado con 100 mg de ritonavir y con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (vih).**

#### **Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad a darunavir o a cualquiera de sus excipientes. Advertencias y precauciones:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína a1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína a1-ácido.

Pacientes previamente tratados con terapia antirretroviral (tar) – administración una vez al día: darunavir, en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, una vez al día, en pacientes previamente tratados con tar, no se debería usar en quienes tengan una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o con una carga viral = 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos cd4+ < 100 células x 10<sup>6</sup> /l. En esta población no se han estudiado las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (tbos) aparte de las combinaciones con = 2 itians. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del vih-1 diferentes al subtipo b, es limitada.

Población pediátrica: no se recomienda el uso de darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso.

Embarazo: categoría c de riesgo fda en todos los trimestres. Se debe utilizar darunavir durante el embarazo, solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición de darunavir.

Población de edad avanzada: se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes con edad mayor o igual a 65 años, por lo cual, la administración de darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Exantemas cutáneos graves: se han notificado exantemas cutáneos graves, algunos de ellos con fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones, se han notificado dress (síndrome de hipersensibilidad sistémico con eosinofilia) y síndrome de stevens-johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada. El tratamiento con darunavir debe suspenderse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de exantema cutáneo grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a: exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia. El exantema ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir. Darunavir contiene una molécula de sulfonamida, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad: se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. Hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con la administración de darunavir. Los pacientes que

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica b o c, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática, como reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis b o c, se debe consultar la información relevante de estos medicamentos. Previamente al inicio de la terapia con darunavir, utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se deben realizar las pruebas de laboratorio necesarias y los pacientes deben, asimismo, ser monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de ast/alt en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir. Si existe evidencia de una nueva disfunción hepática o empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005189 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 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 de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado No. 20221220920
- Información para prescribir versión V1 allegado mediante radicado No. 20221220920

#### Nueva dosificación

#### Posología y modo de uso

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con Darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico

#### Posología

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, debe consultarse el resumen de las características del producto de ritonavir, antes de instaurar el tratamiento con darunavir

#### Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimentos.

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



consecuencia, debe consultarse el resumen de las características del producto de ritonavir, antes de instaurar el tratamiento con darunavir. Sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir la dosis es Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día con alimentos.

La dosis de Darunavir, en adultos previamente tratados con TAR, se presenta en la siguiente tabla.

<b>Dosis recomendada de darunavir/ritonavir en pacientes adultos previamente tratados con TAR</b>	
<b>Resistencia basal</b>	<b>Formulación y dosis recomendada</b>
Sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos
Con el menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos
*Mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs): V11I, v32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76P, L76V, I84V Y L89V.	

Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 800 mg, tomados con ritonavir 100 mg, una vez al día, con los alimentos.

Pacientes pediátricos:

Darunavir no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 3 años.

Antes de prescribir Darunavir 600 mg tabletas recubiertas, el médico deberá evaluar la capacidad de tragar tabletas de los pacientes pediátricos. Si un niño no puede tragar una tableta de manera confiable, deberá considerarse el uso de Darunavir en suspensión oral.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 15 kilogramos (Kg) y menor de 30 Kg, sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg), sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg) previamente tratados con TAR, con al menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos.

\*Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

En los pacientes pediátricos previamente tratados con TAR está recomendado el test genotípico de VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no es factible, la pauta posológica de darunavir/ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH

#### Poblaciones especiales

##### Población de edad avanzada

En esta población la información disponible es limitada y, por lo tanto, en este grupo de edad Darunavir se debe usar con cuidado.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (ChildPugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Darunavir se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición a Darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

##### Pacientes embarazadas

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 600 mg, tomados con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con los alimentos. Darunavir 800 mg tomado con ritonavir 100 mg una vez al día, solo debe considerarse en ciertas mujeres embarazadas que ya están en un régimen estable de Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, antes del embarazo, están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 < de 50 copias/mL), y en quienes un cambio a Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, puede comprometer la tolerabilidad o el cumplimiento.

##### Forma de administración

Se indicará a los pacientes que tomen Darunavir con dosis bajas de ritonavir dentro de los 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a Darunavir

##### Nuevas precauciones o advertencias

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácido.

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día:

Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs) o con una carga viral  $\geq 100.000$  copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+  $< 100$  células  $\times 10^6$  /L. No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con  $\geq 2$  ITIANs. La disponibilidad de datos para subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años o que pesan menos de 15 kilogramos de peso

Embarazo

Se debe utilizar Darunavir/ritonavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición a Darunavir.

Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Erupciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes, erupciones cutáneas graves, que pueden venir acompañados de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones ( $< 0,1\%$ ), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de postcomercialización.

El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en Darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar Darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con Darunavir/ritonavir.

En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con Darunavir/ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo estar monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento Darunavir/ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de esta (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan Darunavir/ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

#### Pacientes con enfermedades concomitantes

##### Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, Darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de Darunavir, se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

##### Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de Darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto Darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología

##### Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un incremento de la frecuencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse

#### Síndrome inflamatorio de reactivación inmune

los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Nuevas reacciones

En estudios previos, que incluyeron pacientes tratados previamente con TAR y que iniciaron tratamiento con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, el 51,3% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son: diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son: insuficiencia renal aguda, infarto de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En un análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, en pacientes naïve, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en los pacientes naïve. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en un análisis a las 192 semanas en pacientes naïve en los que la duración media de tratamiento con Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, fue de 162,5 semanas.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
Rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuente	insomnio
Frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
Rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
Frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
Rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
Rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
Rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuente	diarrea
Frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
Rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
Frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gamma-glutamilo transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Poco frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
Frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
Rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
No conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
Rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
Rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuente poco	astenia, fatiga
Frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
	escalofríos, sensación anormal, xerosis
Rara	

Descripción de algunas reacciones adversas

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Exantema:** En los ensayos clínicos, el exantema fue mayoritariamente de leve a moderado, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. Los exantemas observados en estudios clínicos fueron de leves a moderados en gravedad y no resultaron en una interrupción de la terapia.

**Parámetros metabólicos:** El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

**Alteraciones musculoesqueléticas;** Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTIs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno.

**Síndrome inflamatorio de reactivación inmune:** En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Hemorragia en pacientes hemofílicos:** Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

## Nuevas interacciones

### Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados con Darunavir a dosis más bajas de las recomendadas. Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos

Efavirenz en combinación con Darunavir potenciado una vez al día puede dar como resultado una C<sub>min</sub> de Darunavir subóptima. Si se va a usar Darunavir en combinación con Darunavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.

En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P, se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales.

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Medicamentos que pueden estar afectados por Darunavir potenciado con ritonavir:** Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de Darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

La administración conjunta de Darunavir/ritonavir con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a Darunavir, cuando una dosis única de 600 mg de Darunavir se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir solo debe administrarse en combinación con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de Darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 solo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

**Medicamentos que afectan a la exposición a Darunavir/ritonavir**

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de Darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, hierba de San Juan, lopinavir). La administración de forma conjunta de Darunavir y ritonavir y otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir el aclaramiento de Darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol). Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones que figura a continuación.

Tabla de interacciones

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tabla siguiente recoge las interacciones entre Darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro ( $\leftrightarrow$ ), por debajo ( $\downarrow$ ) o superior ( $\uparrow$ ) del intervalo 80-125% (no determinado como "ND").

Algunos de los estudios de interacción (indicados por # en la tabla siguiente) se realizaron con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con un régimen diferente de administración. Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos administrados de forma conjunta y que esté indicada la monitorización clínica de seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con Darunavir la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

<b>INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS</b>		
<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción Variación de la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta</b>
<b>ANTIRRETROVIRALES DEL VIH</b>		
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% Darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Darunavir potenciado y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de Darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de Darunavir no parece ser clínicamente relevante.

		Darunavir potenciado se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
<b>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</b>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina Cmin ND didanosina Cmax ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↔ Darunavir Cmax ↔	La combinación de Darunavir potenciado y didanosina se puede utilizar sin ajustes de dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de darunavir potenciado con alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir Cmin ↑ 37% tenofovir Cmax ↑ 24% *Darunavir AUC ↑ 21% *Darunavir Cmin ↑ 24% *Darunavir Cmax ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando darunavir potenciado se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.  La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con darunavir potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir potenciado.	darunavir potenciado administrado de forma conjunta se puede utilizar con estos INTIs sin ajustar la dosis.  La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de emtricitabina o lamivudina.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b><i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></b>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día</p>	<p>efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz Cmin ↑ 17% efavirenz Cmax ↑ 15% *Darunavir AUC ↓ 13% *Darunavir Cmin ↓ 31% *Darunavir Cmax ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ Darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)</p>	<p>Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz.</p> <p>Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una Cmin de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir R/ritonavir 600/100 mg dos veces al día</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta con darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.</p>
<p>Etravirina 100 mg dos veces al día</p>	<p>etravirina AUC ↓ 37% etravirina Cmin ↓ 49% etravirina Cmax ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir Cmin ↔ Darunavir Cmax ↔</p>	<p>La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat.</p>
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día</p>	<p>nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina Cmin ↑ 47% nevirapina Cmax ↑ 18% *Darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos previos (↑ nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A)</p>	<p>La combinación de darunavir administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta</p>

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		de darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina Cmin ↑ 178% rilpivirina Cmax ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 11% Darunavir Cmax ↔	darunavir potenciado y rilpivirina, se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir*</b>		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ atazanavir Cmin ↑ 52% atazanavir Cmax ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir Cmin ↔ #Darunavir Cmax ↔ Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede administrar sin necesidad de ajustar la posología.  darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Indinavir 800 mg dos veces al día	indinavir AUC ↑ 23% indinavir Cmin ↑ 125% indinavir Cmax ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir Cmin ↑ 44% #Darunavir Cmax ↑ 11% Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/Darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia.  darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Saquinavir	#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir Cmin ↓ 42% #Darunavir Cmax ↓ 17%	No se recomienda combinar darunavir administrado de forma

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1.000 mg dos veces al día	<p>saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir Cmin ↓ 18% saquinavir Cmax ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/Darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dos veces al día</p> <p>Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1.000 mg dos veces al día.</p>	<p>conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.</p> <p>darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.</p>
<b><i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con coadministración de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir Cmin ↑ 23% lopinavir Cmax ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> Darunavir Cmin ↓ 51%<sup>‡</sup> Darunavir Cmax ↓ 21%<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir Cmin ↑ 13% lopinavir Cmax ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir Cmin ↓ 55% Darunavir Cmax ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> basado en valores de dosis no normalizados</p>	<p>Debido a una disminución en la exposición (AUC) de Darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación de lopinavir/ritonavir está contraindicado.</p>
<b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	<p>maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc Cmin ND maraviroc Cmax ↑ 129%</p> <p>Las concentraciones de Darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos</p>	<p>La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.</p>
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosina	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>La administración conjunta de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada</p>
<b>ANESTESICOS</b>		
Alfentanilo	<p>No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo está mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por darunavir potenciado.</p>	<p>El uso concomitante de darunavir potenciado puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión</p>



		respiratoria- prolongada o retardada.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRITMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con darunavir potenciado.  darunavir potenciado administrado conjuntamente con amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina o ranolazina está contraindicado
Digoxina dosis única de 0,4 mg	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C <sub>min</sub> ND digoxina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxina, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman tratamiento con darunavir potenciado. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
<b>ANTIBIOTICOS</b>		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con darunavir potenciado.  En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada en la Ficha Técnica de claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACION PLAQUETARIA</b>		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las	No se recomienda el uso de darunavir potenciado y estos anticoagulantes.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	concentraciones del anticoagulante, lo cual puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	
Dabigatrán Ticagrelor Clopidogrel	No se ha estudiado. La administración conjunta con darunavir potenciado puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a dabigatrán o ticagrelor.  Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	La administración concomitante de darunavir potenciado con dabigatrán y ticagrelor está contraindicada.  No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado.  Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir potenciado.
<b>ANTIPILEPTICOS</b>		
Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y su potenciador. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)	darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.  El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina Cmin ↑ 54% carbamazepina Cmax ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 15% Darunavir Cmax ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada.</p> <p>Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%.</p> <p>El uso de carbamazepina con darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat está contraindicado</p>
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de darunavir potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con clonazepam.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Paroxetina 20 mg una vez al día</p> <p>Sertralina 50 mg una vez al día</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina Cmin ↓ 37% paroxetina Cmax ↓ 36% *Darunavir AUC ↔ *Darunavir Cmin ↔ *Darunavir Cmax ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina Cmin ↓ 49% sertralina Cmax ↓ 44% *Darunavir AUC ↔ *Darunavir Cmin ↓ 6% *Darunavir Cmax ↔</p> <p>A diferencia de estos datos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).</p> <p>El uso concomitante de darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)</p>	<p>Si los antidepresivos se administran junto con darunavir potenciado, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo.</p> <p>Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con darunavir potenciado se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.</p> <p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.</p>
<b>ANTI DIABETICOS</b>		
Metformina	No se ha estudiado. Se espera que en base a consideraciones teóricas darunavir administrado conjuntamente con cobicistat	Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes y ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición MATE1)	darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat. (no aplica para darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir)
<b>ANTIEMETICOS</b>		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
<b>ANTIMICÓTICOS</b>		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450)  Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra de forma conjunta darunavir administrado conjuntamente con cobicistat. (inhibición de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con darunavir potenciado, a menos, que el balance beneficio- riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	No se ha estudiado. darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de Darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)  No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o clotrimazol. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>		
Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir potenciado puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P)	Si se requiere administrar darunavir potenciado en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con darunavir potenciado está contraindicado
<b>ANTIMALARICOS</b>		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↓ 16% artemeter Cmin ↔ artemeter Cmax ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina Cmin ↔ dihidroartemisinina Cmax ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina Cmin ↑ 126% lumefantrina Cmax ↑ 65% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 13% Darunavir Cmax ↔	La combinación de darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y darunavir potenciado no está recomendada.  La combinación de rifampicina y darunavir potenciado está contraindicada
Rifabutina 150 mg en días alternos	rifabutina AUC** ↑ 55% ** rifabutina Cmin ↑ ND ** rifabutina Cmax ↔ Darunavir AUC ↑ 53% Darunavir Cmin ↑ 68% Darunavir Cmax ↑ 39% * suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito)	En pacientes que reciben la combinación con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad,

	<p>En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutin entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetilrifabutin. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutin (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito) aumentó 1,6 veces, mientras que la Cmax seguía siendo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de rifabutin de 150 mg.</p> <p>(Rifabutin es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a Darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutin (150 mg en días alternos).</p>	<p>se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutin y/o la supervisión de los niveles de rifabutin.</p> <p>Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH.</p> <p>Basado en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a Darunavir en presencia de rifabutin, no justifica un ajuste de dosis para darunavir/ritonavir.</p> <p>En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutin en dosis distintas a 300 mg/día.</p> <p>La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y rifabutin no está recomendada.</p>
<b>ANTINEOPLASICOS</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que darunavir potenciado, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con darunavir potenciado.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecan y darunavir potenciado.</p>
<b>ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de darunavir potenciado y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma
Perfenazina Risperidona Tiordazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con darunavir potenciado.
Lurasidona Pimozida Sertindol		Está contraindicada la administración concomitante de darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindo.
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos β- bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b>		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que Darunavir potenciado haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con darunavir potenciado.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un	El uso concomitante de Darunavir potenciado y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p.ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con

	<p>86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con darunavir potenciado, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, de forma particular para un uso a largo plazo.</p>
Dexametasona (por vía sistémica)	<p>No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir. (inducción del CYP3A)</p>	<p>La combinación de dexametasona por vía sistémica y darunavir potenciado se debe usar con precaución.</p>
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o su farmacopotenciador. (inducción de CYP3A)</p>	<p>Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con darunavir y dosis bajas de ritonavir.</p> <p>La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y bosentán no está recomendada.</p>
<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>darunavir potenciado puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)</p>	<p>El uso concomitante de darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado).</p>



Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODUCTOS DE FITOTERAPIA</b>		
Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir o de su potenciador farmacocinético. (inducción del CYP450)	darunavir potenciado administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a Darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con Darunavir potenciado. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 veces atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ ≈2 veces #Darunavir/ ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% <sup>Δ</sup> atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Δ</sup> atorvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>Δ</sup> <sup>Δ</sup> con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a darunavir potenciado, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>‡</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>‡</sup> <sup>‡</sup> en base a datos publicados con Darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
<b>OTROS FARMACOS MODIFICADORES DE LIPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir potenciado aumente la exposición a lomitapida cuando se administren conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante está contraindicada.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2</b>		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	<sup>¶</sup> Darunavir AUC ↔ <sup>¶</sup> Darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>¶</sup> Darunavir C <sub>max</sub> ↔	darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con darunavir potenciado. (inhibición CYP3A)	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.  El uso concomitante de everolimus y darunavir potenciado no está recomendado.
<b>BETA AGONISTAS INHALADOS</b>		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol,

		incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS</b>		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona Cmin ↓ 15% R(-) metadona Cmax ↓ 24%  darunavir/cobicistat, por el contrario, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver Ficha Técnica de cobicistat).	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina Cmin ↔ buprenorfina Cmax ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina Cmin ↑ 71% norbuprenorfina Cmax ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona Cmin ND naloxona Cmax ↔	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con darunavir potenciado, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxidodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta darunavir potenciado y estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS ESTROGENICOS</b>		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	drospirenona AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenona Cmin ND <sup>€</sup> drospirenona Cmax ↑ 15% <sup>€</sup> etinilestradiol AUC □ 30% <sup>€</sup> etinilestradiol Cmin ND <sup>€</sup> etinilestradiol Cmax □ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> Con Darunavir/cobicistat	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hipertensión.
Etinilestradiol Noretindrona 35 □g/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiol Cmin ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiol Cmax ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup>	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	noretindrona Cmin ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona Cmax ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con Darunavir/ritonavir	estrogénicos en combinación con darunavir potenciado. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción <sup>#</sup> , se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafil y Darunavir potenciado está contraindicada La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir potenciado se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de darunavir potenciado y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir potenciado y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

		No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol 20 mg una vez al día	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir Cmin ↔ #Darunavir Cmax ↔	darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
<b>SEDANTES/HIPNOTICOS</b>		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.  Si darunavir potenciado se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3- 4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.  Si darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se deberá administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.  Está contraindicado el uso de darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral .
Midazolam (oral) Triazolam		
<b>TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ</b>		
Dapoxetina	No estudiado.	La administración conjunta de Darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS UROLOGICOS</b>		
Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede
		ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

# Se han realizado estudios con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente (ver Posología).

† En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de Darunavir con 100 mg de ritonavir y otros IP del VIH (p.ej., fosamprenavir, y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2021, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### **Nueva dosificación**

##### **Posología y modo de uso**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con Darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico

##### **Posología**

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, debe consultarse el resumen de las características del producto de ritonavir, antes de instaurar el tratamiento con darunavir

##### **Pacientes adultos previamente tratados con TAR**

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimentos.

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, debe consultarse el resumen de las características del producto de ritonavir, antes de instaurar el tratamiento con darunavir. Sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir la dosis es Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día con alimentos.

La dosis de Darunavir, en adultos previamente tratados con TAR, se presenta en la siguiente tabla.

Dosis recomendada de darunavir/ritonavir en pacientes adultos previamente tratados con TAR	
Resistencia basal	Formulación y dosis recomendada
Sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos
Con el menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos
*Mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs): V11I, v32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76P, L76V, I84V Y L89V.	

#### Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 800 mg, tomados con ritonavir 100 mg, una vez al día, con los alimentos.

#### Pacientes pediátricos:

Darunavir no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 3 años.

Antes de prescribir Darunavir 600 mg tabletas recubiertas, el médico deberá evaluar la capacidad de tragar tabletas de los pacientes pediátricos. Si un niño no puede tragar una tableta de manera confiable, deberá considerarse el uso de Darunavir en suspensión oral.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 15 kilogramos (Kg) y menor de 30 Kg, sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg), sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg) previamente tratados con TAR, con al menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir \*: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos.

\*Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

En los pacientes pediátricos previamente tratados con TAR está recomendado el test genotípico de VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no es factible, la pauta posológica de darunavir/ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la

pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH

#### **Poblaciones especiales**

##### **Población de edad avanzada**

En esta población la información disponible es limitada y, por lo tanto, en este grupo de edad Darunavir se debe usar con cuidado.

##### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### **Insuficiencia hepática**

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Darunavir se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición a Darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

##### **Pacientes embarazadas**

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 600 mg, tomados con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con los alimentos. Darunavir 800 mg tomado con ritonavir 100 mg una vez al día, solo debe considerarse en ciertas mujeres embarazadas que ya están en un régimen estable de Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, antes del embarazo, están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 < de 50 copias/mL), y en quienes un cambio a Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, puede comprometer la tolerabilidad o el cumplimiento.

##### **Forma de administración**

Se indicará a los pacientes que tomen Darunavir con dosis bajas de ritonavir dentro de los 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a Darunavir

##### **Nuevas precauciones o advertencias**

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.



**Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales**

**Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína  $\alpha$ 1-ácido.**

**Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día:**

**Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs) o con una carga viral  $\geq$  100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células x 10<sup>6</sup> /L. No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con  $\geq$  2 ITIANs. La disponibilidad de datos para subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.**

**Población pediátrica:**

**No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años o que pesan menos de 15 kilogramos de peso**

**Embarazo**

**Se debe utilizar Darunavir/ritonavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición a Darunavir.**

**Población de edad avanzada**

**Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.**

**Erupciones cutáneas graves**

**Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes, erupciones cutáneas graves, que pueden venir acompañados de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones (< 0,1%), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de postcomercialización.**

**El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.**

La erupción ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en Darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir.

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar Darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con Darunavir/ritonavir.

En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos.

Previamente al inicio de la terapia con Darunavir/ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo estar monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento Darunavir/ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de esta (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan Darunavir/ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

#### Pacientes con enfermedades concomitantes

##### Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, Darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de Darunavir, se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

##### Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de Darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto Darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Pacientes hemofílicos**

Se ha descrito un incremento de la frecuencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

### **Peso y parámetros metabólicos**

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### **Osteonecrosis**

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse

### **Síndrome inflamatorio de reactivación inmune**

los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

### **Nuevas reacciones**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios previos, que incluyeron pacientes tratados previamente con TAR y que iniciaron tratamiento con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, el 51,3% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son. diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son. insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En un análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, en pacientes naïve, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en los pacientes naïve. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en un análisis a las 192 semanas en pacientes naïve en los que la duración media de tratamiento con Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, fue de 162,5 semanas.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
Rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	

Poco frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuente	insomnio
Frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
Rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
Frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
Rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
Rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
Rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuente	diarrea
Frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
Rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
Frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gamma-glutamilo transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
Frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
Rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
No conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
Rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
Rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuente poco	astenia, fatiga
Frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
	escalofríos, sensación anormal, xerosis
Rara	

## Descripción de algunas reacciones adversas

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Exantema:** En los ensayos clínicos, el exantema fue mayoritariamente de leve a moderado, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. Los exantemas observados en estudios clínicos fueron de leves a moderados en gravedad y no resultaron en una interrupción de la terapia.

**Parámetros metabólicos:** El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

**Alteraciones musculoesqueléticas;** Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTIs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno.

**Síndrome inflamatorio de reactivación inmune:** En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Hemorragia en pacientes hemofílicos:** Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

## Nuevas interacciones

### Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados con Darunavir a dosis más bajas de las recomendadas. Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos

**Efavirenz en combinación con Darunavir potenciado una vez al día puede dar como resultado una C<sub>min</sub> de Darunavir subóptima. Si se va a usar Darunavir en combinación con Darunavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.**

**En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P, se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales.**

## Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Medicamentos que pueden estar afectados por Darunavir potenciado con ritonavir:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de Darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

La administración conjunta de Darunavir/ritonavir con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a Darunavir, cuando una dosis única de 600 mg de Darunavir se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir solo debe administrarse en combinación con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de Darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 solo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

#### **Medicamentos que afectan a la exposición a Darunavir/ritonavir**

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de Darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, hierba de San Juan, lopinavir). La administración de forma conjunta de Darunavir y ritonavir y otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir el aclaramiento de Darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, antimicóticos azólicos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como clotrimazol). Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones que figura a continuación.

#### Tabla de interacciones

La tabla siguiente recoge las interacciones entre Darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro ( $\leftrightarrow$ ), por debajo ( $\downarrow$ ) o superior ( $\uparrow$ ) del intervalo 80-125% (no determinado como “ND”).

Algunos de los estudios de interacción (indicados por # en la tabla siguiente) se realizaron con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con un régimen diferente de administración. Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos administrados de forma conjunta y que esté indicada la monitorización clínica de seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con Darunavir la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Variación de la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta
<b>ANTIRRETROVIRALES DEL VIH</b>		
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% Darunavir $\leftrightarrow$ * * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Darunavir potenciado y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de Darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de Darunavir no parece ser clínicamente relevante.

		Darunavir potenciado se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
<b>Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)</b>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina Cmin ND didanosina Cmax ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↔ Darunavir Cmax ↔	La combinación de Darunavir potenciado y didanosina se puede utilizar sin ajustes de dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de darunavir potenciado con alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir Cmin ↑ 37% tenofovir Cmax ↑ 24% *Darunavir AUC ↑ 21% *Darunavir Cmin ↑ 24% *Darunavir Cmax ↑ 16% (↑ tenofovir a consecuencia del efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando darunavir potenciado se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.  La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con darunavir potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir potenciado.	darunavir potenciado administrado de forma conjunta se puede utilizar con estos INTIs sin ajustar la dosis.  La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de emtricitabina o lamivudina.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b><i>Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i></b>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día</p>	<p>efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz Cmin ↑ 17% efavirenz Cmax ↑ 15% *Darunavir AUC ↓ 13% *Darunavir Cmin ↓ 31% *Darunavir Cmax ↓ 15% (↑ efavirenz como consecuencia de la inhibición del CYP3A) (↓ Darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)</p>	<p>Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz.</p> <p>Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una Cmin de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir R/ritonavir 600/100 mg dos veces al día</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta con darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.</p>
<p>Etravirina 100 mg dos veces al día</p>	<p>etravirina AUC ↓ 37% etravirina Cmin ↓ 49% etravirina Cmax ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir Cmin ↔ Darunavir Cmax ↔</p>	<p>La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis.</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat.</p>
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día</p>	<p>nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina Cmin ↑ 47% nevirapina Cmax ↑ 18% *Darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos previos (↑ nevirapina como consecuencia de la inhibición del CYP3A)</p>	<p>La combinación de darunavir administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis.</p> <p>No se recomienda la administración de forma conjunta</p>

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		de darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.
Rilpivirina 150 mg una vez al día	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina Cmin ↑ 178% rilpivirina Cmax ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 11% Darunavir Cmax ↔	darunavir potenciado y rilpivirina, se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir*</b>		
Atazanavir 300 mg una vez al día	atazanavir AUC ↔ atazanavir Cmin ↑ 52% atazanavir Cmax ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir Cmin ↔ #Darunavir Cmax ↔ Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede administrar sin necesidad de ajustar la posología.  darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Indinavir 800 mg dos veces al día	indinavir AUC ↑ 23% indinavir Cmin ↑ 125% indinavir Cmax ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir Cmin ↑ 44% #Darunavir Cmax ↑ 11% Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/Darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia.  darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Saquinavir	#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir Cmin ↓ 42% #Darunavir Cmax ↓ 17%	No se recomienda combinar darunavir administrado de forma

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1.000 mg dos veces al día	saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir Cmin ↓ 18% saquinavir Cmax ↓ 6%  Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/Darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dos veces al día Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1.000 mg dos veces al día.	conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir.  darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
<b><i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con coadministración de dosis bajas de ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día  Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir Cmin ↑ 23% lopinavir Cmax ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> Darunavir Cmin ↓ 51% <sup>‡</sup> Darunavir Cmax ↓ 21% <sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir Cmin ↑ 13% lopinavir Cmax ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir Cmin ↓ 55% Darunavir Cmax ↓ 21% <sup>‡</sup> basado en valores de dosis no normalizados	Debido a una disminución en la exposición (AUC) de Darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación de lopinavir/ritonavir está contraindicado.
<b>ANTAGONISTAS DEL CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc Cmin ND maraviroc Cmax ↑ 129% Las concentraciones de Darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos	La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada
<b>ANESTESICOS</b>		
Alfentanilo	No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo está mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por darunavir potenciado.	El uso concomitante de darunavir potenciado puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión

		respiratoria- prolongada o retardada.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRITMICOS</b>		
Disopiramida Flecaínida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con darunavir potenciado.  darunavir potenciado administrado conjuntamente con amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina o ranolazina está contraindicado
Digoxina dosis única de 0,4 mg	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C <sub>min</sub> ND digoxina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxina, posiblemente como consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman tratamiento con darunavir potenciado. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
<b>ANTIBIOTICOS</b>		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina como consecuencia de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con darunavir potenciado.  En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada en la Ficha Técnica de claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACION PLAQUETARIA</b>		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las	No se recomienda el uso de darunavir potenciado y estos anticoagulantes.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	concentraciones del anticoagulante, lo cual puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	
Dabigatrán Ticagrelor Clopidogrel	No se ha estudiado. La administración conjunta con darunavir potenciado puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a dabigatrán o ticagrelor.  Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	La administración concomitante de darunavir potenciado con dabigatrán y ticagrelor está contraindicada.  No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado.  Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir potenciado.
<b>ANTIPILEPTICOS</b>		
Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y su potenciador. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)	darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos.  El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina Cmin ↑ 54% carbamazepina Cmax ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 15% Darunavir Cmax ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



		<p>carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada.</p> <p>Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%.</p> <p>El uso de carbamazepina con darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat está contraindicado</p>
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de darunavir potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con clonazepam.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Paroxetina 20 mg una vez al día</p> <p>Sertralina 50 mg una vez al día</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina Cmin ↓ 37% paroxetina Cmax ↓ 36% *Darunavir AUC ↔ *Darunavir Cmin ↔ *Darunavir Cmax ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina Cmin ↓ 49% sertralina Cmax ↓ 44% *Darunavir AUC ↔ *Darunavir Cmin ↓ 6% *Darunavir Cmax ↔</p> <p>A diferencia de estos datos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).</p> <p>El uso concomitante de darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)</p>	<p>Si los antidepresivos se administran junto con darunavir potenciado, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo.</p> <p>Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con darunavir potenciado se debe vigilar la respuesta del antidepresivo.</p> <p>Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.</p>
<b>ANTI-DIABÉTICOS</b>		
Metformina	No se ha estudiado. Se espera que en base a consideraciones teóricas darunavir administrado conjuntamente con cobicistat	Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes y ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición MATE1)	darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat. (no aplica para darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir)
<b>ANTIEMETICOS</b>		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
<b>ANTIMICÓTICOS</b>		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450)  Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra de forma conjunta darunavir administrado conjuntamente con cobicistat. (inhibición de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con darunavir potenciado, a menos, que el balance beneficio- riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	No se ha estudiado. darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de Darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)  No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o clotrimazol. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (a partir de un modelo de farmacocinética poblacional)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>		
Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir potenciado puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P)	Si se requiere administrar darunavir potenciado en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con darunavir potenciado está contraindicado
<b>ANTIMALARICOS</b>		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC ↓ 16% artemeter Cmin ↔ artemeter Cmax ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina Cmin ↔ dihidroartemisinina Cmax ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina Cmin ↑ 126% lumefantrina Cmax ↑ 65% Darunavir AUC ↔ Darunavir Cmin ↓ 13% Darunavir Cmax ↔	La combinación de darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y darunavir potenciado no está recomendada.  La combinación de rifampicina y darunavir potenciado está contraindicada
Rifabutina 150 mg en días alternos	rifabutina AUC** ↑ 55% ** rifabutina Cmin ↑ ND ** rifabutina Cmax ↔ Darunavir AUC ↑ 53% Darunavir Cmin ↑ 68% Darunavir Cmax ↑ 39% * suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito)	En pacientes que reciben la combinación con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad,

	<p>En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetilrifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito) aumentó 1,6 veces, mientras que la Cmax seguía siendo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de rifabutina de 150 mg.</p> <p>(Rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a Darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutina (150 mg en días alternos).</p>	<p>se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina.</p> <p>Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH.</p> <p>Basado en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a Darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para darunavir/ritonavir.</p> <p>En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día.</p> <p>La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y rifabutina no está recomendada.</p>
<b>ANTINEOPLASICOS</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que darunavir potenciado, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con darunavir potenciado.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecan y darunavir potenciado.</p>
<b>ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de darunavir potenciado y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma
Perfenazina Risperidona Tiordazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con darunavir potenciado.
Lurasidona Pimozida Sertindol		Está contraindicada la administración concomitante de darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindo.
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos β- bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
<b>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO</b>		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que Darunavir potenciado haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con darunavir potenciado.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un	El uso concomitante de Darunavir potenciado y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p.ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con

	<p>86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con darunavir potenciado, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, de forma particular para un uso a largo plazo.</p>
Dexametasona (por vía sistémica)	<p>No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir. (inducción del CYP3A)</p>	<p>La combinación de dexametasona por vía sistémica y darunavir potenciado se debe usar con precaución.</p>
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	<p>No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o su farmacopotenciador. (inducción de CYP3A)</p>	<p>Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con darunavir y dosis bajas de ritonavir.</p> <p>La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y bosentán no está recomendada.</p>
<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>darunavir potenciado puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)</p>	<p>El uso concomitante de darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado).</p>

Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODUCTOS DE FITOTERAPIA</b>		
Hipérico o Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir o de su potenciador farmacocinético. (inducción del CYP450)	darunavir potenciado administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a Darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con Darunavir potenciado. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 veces atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ ≈2 veces #Darunavir/ ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% <sup>Δ</sup> atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Δ</sup> atorvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>Δ</sup> <sup>Δ</sup> con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a darunavir potenciado, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.

Pravastatina dosis única de 40 mg	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>‡</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>‡</sup> <sup>‡</sup> en base a datos publicados con Darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
<b>OTROS FARMACOS MODIFICADORES DE LIPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir potenciado aumente la exposición a lomitapida cuando se administren conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante está contraindicada.
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2</b>		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	<sup>¶</sup> Darunavir AUC ↔ <sup>¶</sup> Darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>¶</sup> Darunavir C <sub>max</sub> ↔	darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con darunavir potenciado. (inhibición CYP3A)	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.  El uso concomitante de everolimus y darunavir potenciado no está recomendado.
<b>BETA AGONISTAS INHALADOS</b>		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol,



		incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIÁCEOS</b>		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona Cmin ↓ 15% R(-) metadona Cmax ↓ 24%  darunavir/cobicistat, por el contrario, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver Ficha Técnica de cobicistat).	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina Cmin ↔ buprenorfina Cmax ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina Cmin ↑ 71% norbuprenorfina Cmax ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona Cmin ND naloxona Cmax ↔	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con darunavir potenciado, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxidodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta darunavir potenciado y estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS ESTROGENICOS</b>		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	drospirenona AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenona Cmin ND <sup>€</sup> drospirenona Cmax ↑ 15% <sup>€</sup> etinilestradiol AUC □ 30% <sup>€</sup> etinilestradiol Cmin ND <sup>€</sup> etinilestradiol Cmax □ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> Con Darunavir/cobicistat	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hipertensión.
Etinilestradiol Noretindrona 35 □g/1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiol Cmin ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiol Cmax ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup>	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos

	noretindrona Cmin ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona Cmax ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con Darunavir/ritonavir	estrogénicos en combinación con darunavir potenciado. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)</b>		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción <sup>#</sup> , se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafil y Darunavir potenciado está contraindicada La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir potenciado se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de darunavir potenciado y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir potenciado y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

		No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol 20 mg una vez al día	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir Cmin ↔ #Darunavir Cmax ↔	darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
<b>SEDANTES/HIPNOTICOS</b>		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos.  Si darunavir potenciado se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3- 4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos.  Si darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se deberá administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.  Está contraindicado el uso de darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral .
Midazolam (oral) Triazolam		
<b>TRATAMIENTO PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ</b>		
Dapoxetina	No estudiado.	La administración conjunta de Darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS UROLOGICOS</b>		
Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede
		ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

# Se han realizado estudios con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente (ver Posología).

† En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de Darunavir con 100 mg de ritonavir y otros IP del VIH (p.ej., fosamprenavir, y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión V1 y la información para prescribir versión V1 allegados mediante radicado No. 20221220920.

### 3.1.9.9 LOSARTAN 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19965499  
Radicado : 20211189839 / 20221222117  
Fecha : 26/09/2022  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de losartán potásico

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de falla cardiaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la eca ya no se considera apropiado. No se recomienda intercambiar a losartán 50 mg tabletas recubiertas, pacientes con falla cardiaca que están estables en el tratamiento con inhibidores de la eca.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Efectos secundarios: puede presentar ligero vértigo pasajero.

Advertencias: no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. Este medicamento contiene lactosa. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deberán tomar ese medicamento.

Precauciones: no se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 11 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. 2022005423 emitido mediante Acta No. 3 de 2022 SEM numeral 3.1.9.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO\_LOSARTAN\_TAB REC\_50mg\_PIL Fecha de revisión 15 de septiembre de 2022 CCDSV1 allegado mediante radicado No. 20221222117
- Información para prescribir versión CO\_LOSARTAN\_TAB REC\_50mg\_PI Fecha de revisión 22 de septiembre de 2022 CCDSV1 allegado mediante radicado No. 20221222117

Nueva dosificación

Posología

Hipertensión

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida)

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria  $\geq 0,5\text{g/día}$

La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central) (ver secciones 3.3, 3.4, 3.5 y 4.1), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardíaca

La dosis habitual de inicio de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de Losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de Losartán hasta 100 mg una vez al día.

#### Poblaciones especiales

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### Población pediátrica

6 meses - menos de 6 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños con edad entre 6 meses y menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.1 y 4.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

6 a 18 años

En pacientes que pueden tragar tabletas, la dosis recomendada es 25 mg una vez al día en pacientes de >20 a <50 Kg. (En casos excepcionales, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg una vez al día). La dosis se debe ajustar en función de la respuesta de la presión arterial.

En pacientes de >50 Kg, la dosis habitual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, se puede ajustar la dosis hasta un máximo de 100 mg una vez al día. En pacientes pediátricos no se han estudiado dosis mayores de 1,4 mg/Kg (o superiores a 100 mg) al día.

No se recomienda el uso de Losartán en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos disponibles en estos grupos de pacientes.

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> debido a la ausencia de datos.

Tampoco se recomienda Losartán en niños con insuficiencia hepática.

Uso en personas de edad avanzada

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

Forma de administración: Vía Oral

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las tabletas de Losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua. Las tabletas de Losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

#### Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Insuficiencia hepática grave.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Hipersensibilidad

Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

##### Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de Losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja (ver sección 3.2). Esto también aplica a niños de 6 a 18 años.

##### Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán en comparación con el grupo placebo (ver sección 3.8). Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardiaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim).

##### Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar Losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda Losartán en niños con insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

#### Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> debido a la ausencia de datos.

La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con Losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando Losartán se administra en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal.

#### Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

#### Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Losartán.

#### Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

#### Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

No hay suficiente experiencia clínica con Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de Losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución.

#### Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

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

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



#### Excipientes

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

#### Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con Losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Losartán se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

#### Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que Losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Nuevas Reacciones Adversas

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver estudio LIFE, sección 4.1).
- En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 4.1).
- En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver estudio RENAAL, sección 4.1).

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Anemia			frecuente		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					rara
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
depresión					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
mareo	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	
somnolencia	poco frecuente				
cefalea	poco frecuente			Poco frecuente	
trastorno del sueño	poco frecuente				
parestesia			Rara		
Migraña					Frecuencia no conocida
disgeusia					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>					
vértigo	frecuente	frecuente			
acúfenos					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos cardiacos</b>					
palpitaciones	poco frecuente				
angina de pecho	poco frecuente				

síncope			rara		
fibrilación auricular			rara		
accidente cerebrovascular			rara		
síncope			rara		
<b>Trastornos vasculares</b>					
hipotensión (ortostática) (que incluye efectos ortostáticos relacionados con la dosis)	poco frecuente		frecuente	frecuente	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Disnea			Poco frecuente		
tos			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
dolor abdominal	poco frecuente				
estreñimiento	poco frecuente				
diarrea			poco frecuente		frecuencia no conocida
náuseas			poco frecuente		
vómitos			poco frecuente		
<b>Trastornos hepato biliares</b>					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					rara
anormalidades de la función hepática					frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
urticaria			poco frecuente		frecuencia no conocida
prurito			poco frecuente		frecuencia no conocida
erupción			poco frecuente		frecuencia no conocida
fotosensibilidad					frecuencia no conocida
Psoriasis y exacerbación de la psoriasis					frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mialgia					frecuencia conocida	no
artralgia					frecuencia conocida	no
rabdomiólisis					frecuencia conocida	no
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
deterioro renal			frecuente			
fracaso renal			frecuente			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>						
disfunción eréctil/impotencia					frecuencia conocida	no
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
astenia	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente		
fatiga	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente		
edema	poco frecuente					
malestar					frecuencia conocida	no
<b>Exploraciones complementarias</b>						
hiperpotasemia	frecuente		poco frecuente †	poco frecuente †		
alanina aminotransferasa (ALT) elevada ‡	rara					
aumento de urea en sangre, de creatinina y potasio en suero			frecuente			
hiponatremia					frecuencia conocida	no
hipoglucemia				frecuente		

\*Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

\*\*Incluida púrpura de Henoch-Schönlein

Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

+ Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de Losartán en lugar de 50 mg

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con las tabletas de Losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron Losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

#### Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

#### Nuevas interacciones

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de Losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con Losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y Losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 3 de 2022, numeral 3.1.9.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no argumenta ni sustenta con estudios clínicos la ampliación del grupo etario, sin embargo, la Sala reconoce que no hay justificación para mantener la contraindicación en niños menores de 15 años y recomienda que en precauciones y advertencias se haga mención a la insuficiencia de la información disponible en este grupo etario; adicionalmente, el interesado acoge la recomendación de la Sala en lo atinente a retirar del apartado de posología “reducción de riesgo de ictus”; con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud en los siguientes términos.

#### Nueva dosificación

#### Posología

##### Hipertensión

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida)

#### Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria $\geq 0,5\text{g/día}$

La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central) (ver secciones 3.3, 3.4, 3.5 y 4.1), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

#### Insuficiencia cardíaca

La dosis habitual de inicio de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

#### Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de Losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de Losartán hasta 100 mg una vez al día.

#### **Poblaciones especiales**

**Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:**

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día

**Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:**

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática:**

En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### **Población pediátrica**

La información sobre la seguridad y la eficacia en menores de 18 años es limitada y no permite establecer una recomendación posológica.

**Uso en personas de edad avanzada**

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

**Forma de administración: Vía Oral**

Las tabletas de Losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua. Las tabletas de Losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

#### **Nuevas contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Insuficiencia hepática grave.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

##### **Hipersensibilidad**

Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

##### **Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico**

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de Losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja (ver sección 3.2). Esto también aplica a niños de 6 a 18 años.**

#### **Desequilibrio electrolítico**

**Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán en comparación con el grupo placebo (ver sección 3.8). Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min.**

**No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim).**

#### **Insuficiencia hepática**

**Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar Losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda Losartán en niños con insuficiencia hepática.**

#### **Insuficiencia renal**

**Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.**

#### **Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal**

**Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> debido a la ausencia de datos.**

**La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con Losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando Losartán se administra en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.**

**El uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal.**



### **Trasplante renal**

**No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.**

### **Hiperaldosteronismo primario**

**De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Losartán.**

### **Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular**

**Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.**

### **Insuficiencia cardíaca**

**En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).**

**No hay suficiente experiencia clínica con Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de Losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución.**

### **Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva**

**Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.**

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

### **Excipientes**

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

### **Embarazo**

**No se debe iniciar el tratamiento con Losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con Losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Losartán se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.**

### **Otras advertencias y precauciones**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha observado que Losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### **Población pediátrica**

**No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años. La evidencia clínica disponible en el grupo etario de 6 a 18 años es limitada.**

#### **Nuevas Reacciones Adversas**

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver estudio LIFE, sección 4.1).
- En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 4.1).
- En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver estudio RENAAL, sección 4.1).

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Anemia			frecuente		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					rara
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
depresión					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
mareo	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	
somnolencia	poco frecuente				
cefalea	poco frecuente			Poco frecuente	
trastorno del sueño	poco frecuente				
parestesia			Rara		
Migraña					Frecuencia no conocida
disgeusia					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>					
vértigo	frecuente	frecuente			
acúfenos					Frecuencia no conocida
<b>Trastornos cardiacos</b>					
palpitaciones	poco frecuente				
angina de pecho	poco frecuente				

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

síncope			rara		
fibrilación auricular			rara		
accidente cerebrovascular			rara		
síncope			rara		
<b>Trastornos vasculares</b>					
hipotensión (ortostática) (que incluye efectos ortostáticos relacionados con la dosis)	poco frecuente		frecuente	frecuente	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Disnea			Poco frecuente		
tos			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
dolor abdominal	poco frecuente				
estreñimiento	poco frecuente				
diarrea			poco frecuente		frecuencia no conocida
náuseas			poco frecuente		
vómitos			poco frecuente		
<b>Trastornos hepato biliares</b>					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					rara
anormalidades de la función hepática					frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
urticaria			poco frecuente		frecuencia no conocida
prurito			poco frecuente		frecuencia no conocida
erupción			poco frecuente		frecuencia no conocida
fotosensibilidad					frecuencia no conocida
Psoriasis y exacerbación de la psoriasis					frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mialgia					frecuencia conocida	no
artralgia					frecuencia conocida	no
rabdomiólisis					frecuencia conocida	no
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
deterioro renal			frecuente			
fracaso renal			frecuente			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>						
disfunción eréctil/impotencia					frecuencia conocida	no
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
astenia	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente		
fatiga	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente		
edema	poco frecuente					
malestar					frecuencia conocida	no
<b>Exploraciones complementarias</b>						
hiperpotasemia	frecuente		poco frecuente †	poco frecuente †		
alanina aminotransferasa (ALT) elevada‡	rara					
aumento de urea en sangre, de creatinina y potasio en suero			frecuente			
hiponatremia					frecuencia conocida	no
hipoglucemia				frecuente		

\*Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

\*\*Incluida púrpura de Henoch-Schönlein

Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

+ Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de Losartán en lugar de 50 mg

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con las tabletas de Losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron Losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

**Trastornos renales y urinarios:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

#### **Población pediátrica**

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

#### **Nuevas interacciones**

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de Losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con Losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y Losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

### 3.1.9.10 SOOLANTRA® 10 MG/G CREMA

Expediente : 20082013  
Radicado : 20221227015  
Fecha : 28/09/2022  
Interesado : GALDERMA DE COLOMBIA SA

Composición:  
Cada 100 g de crema contienen 1g de ivermectina

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones:

Soolantra está indicada para el tratamiento cutáneo de lesiones inflamatorias de rosácea (papulopustulosa) en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Soolantra no se ha estudiado de manera específica en sujetos que padecen insuficiencia renal o hepática.

El medicamento contiene:

- alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden ocasionar reacciones locales en la piel (p.ej., dermatitis por contacto),
- parahidroxibenzoato de metilo (e218) y parahidroxibenzoato de propilo (e217) que pueden ocasionar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas),
- y propilenglicol que puede ocasionar irritación de la piel.

Los pacientes pueden experimentar un agravamiento transitorio de la rosácea, que generalmente se resuelve dentro de 1 semana con la continuación del tratamiento, como podría esperarse debido a una reacción a los ácaros demodex moribundos.

En caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica, el tratamiento debe suspenderse.

Precauciones durante el embarazo y la lactancia

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Embarazo

Los datos sobre el uso de ivermectina en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes. Los estudios en animales han demostrado que la ivermectina es teratogénica en ratas y conejas, sin embargo, debido a la baja exposición sistémica seguida de la administración tópica del producto con la posología propuesta, hay bajo riesgo para el feto humano. No se recomienda el uso de soolantra durante el embarazo.

#### Lactancia

Después de la administración por vía oral, la ivermectina se excreta en la leche humana a concentraciones bajas. No se ha investigado la excreción en leche humana después de la administración tópica del medicamento. Los resultados farmacocinéticos/toxicológicos disponibles a partir de animales han demostrado la excreción de la ivermectina en leche. No se puede excluir el posible riesgo para los niños lactantes. Debe tomarse una decisión entre optar por la lactancia o por el uso del tratamiento con soolantra, tomando en cuenta los beneficios de amamantar al niño y los beneficios del tratamiento en la paciente.

#### Fertilidad

No existe información disponible para humanos sobre el efecto de ivermectina en la fertilidad. En ratas, no hubo efectos en el apareamiento o en la fertilidad con el tratamiento de ivermectina.

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

Soolantra no tiene ninguna influencia, o dicha influencia es insignificante, sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión P27442-4 (INV 21-09-2022) allegado mediante radicado No. 20221227015
- Información para prescribir versión P27442-4 (INV 21-09-2022) allegado mediante radicado No. 20221227015

#### Nueva dosificación

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### Cómo usar Soolantra

Siempre use el medicamento como le ha sido indicado por el médico. Consulte cualquier duda con su médico o farmacéutico.

**Importante:** El uso de Soolantra está pensado para adultos y únicamente para ser utilizado en la piel del rostro. No use este medicamento en otras partes del cuerpo, especialmente en áreas húmedas como los ojos o la boca. Nunca lo trague.

La dosis recomendada es una aplicación diaria en la piel del rostro. Aplique una cantidad de crema parecida a un garbanzo pequeño, en cada una de las cinco zonas del rostro: frente,

Acta No. 11 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



barbilla, nariz y las dos mejillas. A continuación, reparta la crema en una capa fina por todo el rostro.

Asegurése de evitar tocar los ojos, párpados, labios e interior de la boca. Si le entrara crema en los ojos, o cerca de ellos, los párpados, los labios o el interior de la boca por accidente, lave inmediatamente las áreas con bastante agua. SOOLANTRA no es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

No use productos cosméticos (tales como cremas faciales o maquillaje) antes de la aplicación diaria de Soolantra. Puede usar estos productos únicamente después de que Soolantra se haya absorbido.

Debe lavarse las manos inmediatamente después de aplicar el medicamento. El período de uso de Soolantra puede variar de una persona a otra y dependerá también de la gravedad del trastorno cutáneo. Su médico le indicará cuánto tiempo debe utilizar Soolantra.

Puede utilizar Soolantra durante varios meses según el efecto del tratamiento. Es posible que note una clara mejoría en 4 semanas de tratamiento. En caso de no notar mejoría al cabo de 3 meses, deberá dejar de utilizar Soolantra y consultar a su médico.

Recomendación: dado que padece rosácea, debe evitar la exposición excesiva de rayos UVA y al sol, baños calientes, sauna y baños de vapor, así como los alimentos picantes y las bebidas alcohólicas o muy calientes (café y té).

Su médico puede volver a formular el ciclo de tratamiento.

En caso de no mejorar después de 3 meses el tratamiento deberá ser discontinuado

## INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Posología y modo de administración

Posología: Una aplicación al día.

Poblaciones especiales:

- Pacientes ancianos

No se requiere un ajuste de la dosis en la población geriátrica.

- Población pediátrica

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de Soolantra en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Vía de administración: Uso por vía cutánea solamente.

Aplicación en la piel de una cantidad de medicamento igual al tamaño de un guisante, en cada una de las cinco partes del rostro: frente, mentón, nariz y las dos mejillas. El medicamento debe extenderse para lograr una capa fina en todo el rostro, evitando los ojos, los labios y las mucosas.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes que padezcan rosácea deberán evitar normalmente la exposición excesiva a rayos UVA y al sol, baños calientes, sauna y baños de vapor, así como los alimentos picantes y las bebidas alcohólicas o muy calientes (tales como café y té).

Soolantra debe ser utilizado únicamente en el rostro.

Después de la aplicación del producto deben lavarse las manos.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya absorbido.

SOOLANTRA no es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Puede aplicarse como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado.

El ciclo de tratamiento puede repetirse (consulte la sección Eficacia clínica).

En caso de no mejorar después de 3 meses el tratamiento deberá ser discontinuado.

Nuevas precauciones o advertencias

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Advertencias y precauciones:

Al comienzo del tratamiento, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas de la rosácea, sin embargo, esto es poco común y generalmente se resuelve dentro de 1 semana del tratamiento. Hable con su médico si esto sucede.

El tratamiento debe suspenderse en el caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar Soolantra.

#### INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Advertencias y precauciones especiales

Soolantra no se ha estudiado de manera específica en sujetos que padecen insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes pueden experimentar un agravamiento transitorio de la rosácea, como podría esperarse debido a la reacción de los ácaros Demodex que están muriendo, que generalmente se resuelve en 1 semana bajo el mantenimiento del tratamiento.

En caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica, el tratamiento debe suspenderse.

El medicamento contiene:

- Alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden ocasionar reacciones locales en la piel (p.ej., dermatitis por contacto).
- Para hidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden ocasionar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- y propilenglicol que puede ocasionar irritación de la piel.

Nuevas Interacciones

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios in vitro han demostrado que la Ivermectina se metaboliza principalmente por el CYP3A4. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra Ivermectina Concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4, ya que la exposición plasmática puede verse significativamente aumentada.

Los estudios in vitro también han demostrado que SOOLANTRA crema, en concentraciones terapéuticas, no inhibe, ni induce las enzimas del citocromo P450 (CYP450).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en interacciones**

**Nueva dosificación**

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **Cómo usar Soolantra**

**Siempre use el medicamento como le ha sido indicado por el médico. Consulte cualquier duda con su médico o farmacéutico.**

**Importante:** El uso de Soolantra está pensado para adultos y únicamente para ser utilizado en la piel del rostro. No use este medicamento en otras partes del cuerpo, especialmente en áreas húmedas como los ojos o la boca. Nunca lo trague.

La dosis recomendada es una aplicación diaria en la piel del rostro. Aplique una cantidad de crema parecida a un garbanzo pequeño, en cada una de las cinco zonas del rostro: frente, barbilla, nariz y las dos mejillas. A continuación, reparta la crema en una capa fina por todo el rostro.

Asegúrese de evitar tocar los ojos, párpados, labios e interior de la boca. Si le entrara crema en los ojos, o cerca de ellos ojos, los párpados, los labios o el interior de la boca por accidente, lave inmediatamente las áreas con bastante agua. SOOLANTRA no es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

No use productos cosméticos (tales como cremas faciales o maquillaje) antes de la aplicación diaria de Soolantra. Puede usar estos productos únicamente después de que Soolantra se haya absorbido.

Debe lavarse las manos inmediatamente después de aplicar el medicamento. El período de uso de Soolantra puede variar de una persona a otra y dependerá también de la gravedad del trastorno cutáneo. Su médico le indicará cuánto tiempo debe utilizar Soolantra.

Puede utilizar Soolantra durante varios meses según el efecto del tratamiento. Es posible que note una clara mejoría en 4 semanas de tratamiento. En caso de no notar mejoría al cabo de 3 meses, deberá dejar de utilizar Soolantra y consultar a su médico.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Recomendación:** dado que padece rosácea, debe evitar la exposición excesiva de rayos UVA y al sol, baños calientes, sauna y baños de vapor, así como los alimentos picantes y las bebidas alcohólicas o muy calientes (café y té).

Su médico puede volver a formular el ciclo de tratamiento.

En caso de no mejorar después de 3 meses el tratamiento deberá ser discontinuado

## INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

### Posología y modo de administración

**Posología:** Una aplicación al día.

#### Poblaciones especiales:

- Pacientes ancianos

No se requiere un ajuste de la dosis en la población geriátrica.

- Población pediátrica

Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de Soolantra en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

**Vía de administración:** Uso por vía cutánea solamente.

Aplicación en la piel de una cantidad de medicamento igual al tamaño de un guisante, en cada una de las cinco partes del rostro: frente, mentón, nariz y las dos mejillas. El medicamento debe extenderse para lograr una capa fina en todo el rostro, evitando los ojos, los labios y las mucosas.

Los pacientes que padezcan rosácea deberán evitar normalmente la exposición excesiva a rayos UVA y al sol, baños calientes, sauna y baños de vapor, así como los alimentos picantes y las bebidas alcohólicas o muy calientes (tales como café y té).

Soolantra debe ser utilizado únicamente en el rostro.

Después de la aplicación del producto deben lavarse las manos.

Se pueden emplear productos cosméticos una vez que el medicamento se haya absorbido.

**SOOLANTRA** no es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Puede aplicarse como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado.

El ciclo de tratamiento puede repetirse (consulte la sección Eficacia clínica).

En caso de no mejorar después de 3 meses el tratamiento deberá ser discontinuado.

### Nuevas precauciones o advertencias

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

### Advertencias y precauciones:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al comienzo del tratamiento, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas de la rosácea, sin embargo, esto es poco común y generalmente se resuelve dentro de 1 semana del tratamiento. Hable con su médico si esto sucede.

El tratamiento debe suspenderse en el caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar Soolantra.

## INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

### Advertencias y precauciones especiales

Soolantra no se ha estudiado de manera específica en sujetos que padecen insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes pueden experimentar un agravamiento transitorio de la rosácea, como podría esperarse debido a la reacción de los ácaros Demodex que están muriendo, que generalmente se resuelve en 1 semana bajo el mantenimiento del tratamiento.

En caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica, el tratamiento debe suspenderse.

El medicamento contiene:

- Alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden ocasionar reacciones locales en la piel (p.ej., dermatitis por contacto).
- Para hidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden ocasionar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- y propilenglicol que puede ocasionar irritación de la piel.

### Nuevas Interacciones

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Estudios in vitro han demostrado que la Ivermectina se metaboliza principalmente por el CYP3A4. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administra Ivermectina Concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4, ya que la exposición plasmática puede verse significativamente aumentada.

Los estudios in vitro también han demostrado que SOOLANTRA crema, en concentraciones terapéuticas, no inhibe, ni induce las enzimas del citocromo P450 (CYP450).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión P27442-4 (INV 21-09-2022) y recomienda al interesado presentar en idioma español el texto completo de la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20221227015.

#### 3.1.13 Unificaciones

##### 3.1.13.1 CLORURO DE SODIO

Expediente : 19943753

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20181267617  
Fecha : 27/12/2018  
Interesado : CORPORACIÓN DE FOMENTO ASISTENCIAL DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL- CORPAUL / GRUPO DE REGISTROS  
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN  
NACIONAL

Concentración:

Cada 100 ml de solución contienen 3 mg de cloruro de sodio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica del producto de la referencia

**CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo CLORURO DE SODIO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:**

**Concentración:**

**Cada 3 g de cloruro de sodio en 100 ml de solución.**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

## **INDICACIONES**

**Como líquido de resucitación en pacientes con trauma cerebral grave e hipotensión arterial.**

**Como medida terapéutica para el control de la presión intracraneana en pacientes con hipertensión endocraneana.**

**En la corrección del sodio sérico de los pacientes hiponatémicos con síndrome cerebral con pérdida de sal (SCPS) y síndrome de secreción inapropiada de ADN (SSIADH).**

**Uso perioperatorio en pacientes neuroquirúrgicos.**

## **CONTRAINDICACIONES**

**Hipersensibilidad al producto.**

**Usar con precaución en pacientes con falla cardiaca, hipertensión, insuficiencia renal, edema pulmonar, toxemia gravídica, edema periférico.**

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Advertencias**

**Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad/infusión, que incluyen hipotensión, pirexia, temblor, escalofríos, urticaria, sarpullido y prurito.**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Detenga la infusión inmediatamente si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, como taquicardia, dolor torácico, disnea y sofocos. Se deben instituir contramedidas terapéuticas apropiadas según esté clínicamente indicado.

Según el volumen y la velocidad de infusión, la administración intravenosa de inyecciones de cloruro de sodio al 3 %, puede causar:

- Sobrecarga de líquidos y/o solutos que da como resultado sobrehidratación/hipervolemia, estados de congestión, incluyendo edema central y periférico.
- Trastornos electrolíticos clínicamente relevantes y desequilibrio ácido-base.

En general, el riesgo de sobrecarga de líquidos/solutos que provoque estados de congestión y/o alteraciones electrolíticas es directamente proporcional al volumen de los productos administrados por vía intravenosa.

La evaluación clínica y las determinaciones de laboratorio periódicas pueden ser necesarias para controlar los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base.

Administre la inyección de cloruro de sodio al 3 %, con especial precaución en pacientes con o en riesgo de hipernatremia, hipercloremia, hipervolemia o con afecciones que puedan causar retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema; tales como pacientes con hiperaldosteronismo primario o hiperaldosteronismo secundario (por ejemplo, asociado con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática (incluida cirrosis), enfermedad renal (incluida estenosis de la arteria renal, nefroesclerosis) o preeclampsia.

Ciertos medicamentos pueden aumentar el riesgo de retención de sodio y líquidos (ver interacciones).

Administre la inyección de cloruro de sodio al 3 %, con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. En tales pacientes, la administración de inyección de cloruro de sodio puede provocar retención de sodio.

## **Precauciones**

### ***Generales***

No conectar en serie recipientes de plástico flexible para evitar embolias aéreas por posible aire residual contenido en el recipiente primario. Dicho uso podría dar como resultado una embolia gaseosa debido a la extracción de aire residual del recipiente principal antes de que se complete la administración del fluido del recipiente secundario.

La presurización de soluciones intravenosas contenidas en recipientes de plástico flexibles para aumentar los índices de flujo puede provocar una embolia gaseosa si el aire residual del recipiente no se evacua por completo antes de la administración.

El uso de un equipo de administración intravenosa ventilado con la ventilación en la posición abierta podría provocar una embolia gaseosa. Los equipos de administración intravenosa ventilados con el orificio de ventilación en la posición abierta no deben usarse con recipientes de plástico flexibles.

La inyección de cloruro de sodio al 3%, es hipertónica con una osmolaridad de 1027 mOsmol/L. La administración de soluciones hipertónicas puede causar daño venoso y, por lo tanto, debe administrarse a través de una vena grande para una dilución rápida.

No mezcle ni administre soluciones de cloruro de sodio al 3 %, a través del mismo equipo de administración con sangre total o hemoderivados celulares.

La corrección rápida de la hipo e hipernatremia es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves). La dosificación, la velocidad y la duración de la administración deben ser determinadas por un médico con experiencia en terapia de líquidos por vía intravenosa.

### Poblaciones Especiales

#### Pediatría

La corrección rápida de la hiponatremia y la hipernatremia es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves). La dosificación, la velocidad y la duración de la administración deben ser determinadas por un médico con experiencia en fluidoterapia intravenosa pediátrica.

Las concentraciones de electrolitos en plasma deben controlarse de cerca en la población pediátrica debido a su capacidad deficiente para regular líquidos y electrolitos.

#### Geriatría

Al seleccionar el tipo de solución para infusión y el volumen/velocidad de perfusión para un paciente geriátrico, se debe tener en cuenta que los pacientes geriátricos suelen tener más probabilidades de sufrir enfermedades cardíacas, renales, hepáticas y de otro tipo o recibir tratamiento farmacológico concomitante.

En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

#### Embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

No hay estudios adecuados y bien controlados con la solución inyectable de cloruro de sodio al 3% en mujeres embarazadas y no se han realizado estudios de reproducción

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



animal con este medicamento. Por lo tanto, no se sabe si la inyección de cloruro de sodio al 3%, puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La inyección de cloruro de sodio al 3%, debe administrarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales para el feto.

### **Lactancia**

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra la solución inyectable de cloruro de sodio al 3%, a una mujer lactante.

## **DOSIFICACIÓN Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

Como lo indique el médico.

La dosis, la velocidad y la duración de la administración deben individualizarse y dependen de la indicación de uso, la edad, el peso, el estado clínico y el tratamiento concomitante del paciente, y de la respuesta clínica y de laboratorio del paciente al tratamiento.

La corrección rápida de la hiponatremia y la hipernatremia es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves). La dosificación, la velocidad y la duración de la administración deben ser determinadas por un médico con experiencia en terapia de líquidos por vía intravenosa.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en búsqueda de partículas y de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

No administrar a menos que la solución sea transparente y el sello esté intacto.

Las inyecciones de cloruro de sodio al 3 %, están diseñadas para infusión intravenosa utilizando equipo estéril.

Se recomienda reemplazar el equipo de administración intravenosa al menos una vez cada 24 horas.

Los aditivos pueden ser incompatibles y por tanto no se deben utilizar aquellos aditivos que se sabe que son incompatibles. Consulte la ficha técnica del medicamento antes de realizar la administración.

Si, a juicio informado del médico, se considera conveniente introducir aditivos, se deberá utilizar una técnica aséptica.

No almacene soluciones que contengan aditivos.

### **Administración con hemoderivados**

No mezcle ni administre inyecciones de cloruro de sodio al 3 %, a través del mismo equipo de administración con sangre total o hemoderivados celulares.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa

#### INTERACCIONES:

Se recomienda precaución en pacientes tratados con litio. El aclaramiento renal de litio puede aumentar durante la administración de la inyección de cloruro de sodio al 3%, lo que resulta en una disminución de los niveles de litio.

Se recomienda precaución al administrar inyecciones de cloruro de sodio al 3 %, a pacientes tratados con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de retención de sodio y líquidos, como los corticosteroides o la corticotropina.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones pueden ocurrir debido a la técnica de administración de la inyección de cloruro de sodio al 3%, y puede incluir respuesta febril, infección en el sitio de inyección, trombosis venosa o flebitis que se extiende desde el sitio de inyección, extravasación e hipervolemia.

Si ocurre una reacción adversa, interrumpa la infusión, evalúe al paciente, instituya las contramedidas terapéuticas apropiadas y guarde el resto de la solución para examinarla si se considera necesario.

Las siguientes reacciones adversas no han sido reportadas, pero pueden ocurrir:

- Hipercloremia
- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Reacciones en el lugar de la infusión, como trombosis, flebitis, irritación, eritema, estrías, sensación de ardor y urticaria.

#### CONDICION DE VENTA:

Venta con fórmula facultativa

#### 3.1.13.2 MILRINONA 10 MG / 10 ML SOLUCION INYECTABLE, VIAL POR 10 ML

Expediente : 20003652

Radicado : 20191081554

Fecha : 03/05/2019

Interesado : MEDYSEH LTDA / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE  
MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 1 mg de milrinona

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la vía de administración, condición de venta de este producto, posología, ya que no se encuentra en actas.

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

**CONCENTRACIÓN:**

Cada mL de solución inyectable contiene 1 mg de milrinona

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Solución inyectable

**INDICACIONES**

**Adultos**: Está indicado en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva severa, que no responde al tratamiento convencional de la terapia de mantenimiento y para el tratamiento de pacientes con falla cardíaca aguda, incluyendo aquellos con estado de bajo gasto consecutivos a una cirugía cardíaca.

**Niños**: Está indicado en el manejo del síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos en posoperatorio de cirugía para corrección de cardiopatía congénita.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipovolemia grave

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Durante el tratamiento con milrinona deberá realizarse una monitorización cuidadosa, incluyendo presión sanguínea, frecuencia cardíaca, estado clínico, electrocardiograma, equilibrio hídroelectrolítico y función renal (es decir, creatinina sérica).

En pacientes con valvulopatía aórtica o pulmonar obstructiva grave o con estenosis subaórtica hipertrófica, milrinona no debe ser una alternativa a la intervención quirúrgica de la obstrucción. Al igual que otros agentes con propiedades inotrópicas/vasodilatadoras, puede agravar la obstrucción del tracto de salida en estas valvulopatías.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes en la fase aguda del infarto de miocardio. No se recomienda el uso durante la fase aguda del infarto de miocardio puesto que puede llevar a un aumento indeseado del consumo miocárdico de oxígeno (MVO<sub>2</sub>). No ha mostrado aumentar el consumo de oxígeno del miocardio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Milrinona podría inducir hipotensión como consecuencia de su actividad vasodilatadora, por tanto, se tendrá precaución cuando se administre milrinona a pacientes con hipotensión previa al tratamiento. En pacientes que muestren importantes descensos de la presión arterial durante el tratamiento con milrinona, deberá interrumpirse su administración hasta que la presión se restablezca a valores normales; posteriormente se reanudará la perfusión con una tasa de perfusión menor, si se considera necesario.

En pacientes de alto riesgo tratados con milrinona, se han observado arritmias ventriculares y supraventriculares. En algunos pacientes, con la administración de lactato de milrinona se ha observado un aumento de extrasístoles ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular no sostenida.

Por el propio riesgo de aparición de arritmias en la insuficiencia cardíaca, que puede verse aumentado por el uso de un fármaco o de combinaciones de ellos, los pacientes que reciban lactato de milrinona deberán ser monitorizados durante la perfusión.

En pacientes con flutter o fibrilación auricular, el lactato de milrinona puede aumentar la respuesta ventricular (frecuencia ventricular). En estos pacientes debe considerarse una digitalización previa o bien tratamiento con otros agentes para prolongar el tiempo de conducción aurículo-ventricular, debido a que milrinona produce un leve aumento en la conducción A-V.

Si se sospecha que han recibido un tratamiento diurético energético previo que ha disminuido significativamente la presión de llenado ventricular (retorno venoso), el lactato de milrinona deberá ser administrado cuidadosamente mientras se monitoriza la presión arterial, la frecuencia cardíaca y se observará la sintomatología del paciente.

El equilibrio hidroelectrolítico y la creatinina sérica deberán ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento con milrinona. El incremento del gasto cardíaco puede mejorar la diuresis que requerirá una disminución de la dosis del diurético.

La pérdida de potasio por efecto de una diuresis excesiva puede inducir arritmias en pacientes digitalizados. Por tanto, la hipopotasemia deberá ser corregida con suplementos de potasio antes o durante el tratamiento con lactato de milrinona.

En el paciente con insuficiencia cardíaca, a menudo tiene lugar una disminución en la hemoglobina, incluyendo anemia. Debido al riesgo de trombocitopenia o anemia, se requiere una monitorización cuidadosa de los correspondientes parámetros de laboratorio en pacientes con disminución en el recuento de plaquetas o en la hemoglobina.

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre la perfusión de milrinona para un periodo de tiempo mayor a 48 horas. Se han notificado casos de reacciones adversas en el lugar de la perfusión para tratamientos intravenosos de milrinona. Por tanto, para evitar posible extravasación, se debe de controlar cuidadosamente el lugar de la perfusión.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

No hay recomendaciones especiales para este grupo de pacientes. No se ha observado ningún efecto adverso relacionado con la edad del paciente. Estudios farmacocinéticos

controlados no han revelado ningún efecto relacionado con la edad del paciente acerca de la farmacocinética de milrinona.

En pacientes con insuficiencia renal grave se deberá reajustar la dosis.

#### ***Insuficiencia renal***

Para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### ***Población pediátrica***

Debe tenerse en cuenta la siguiente información además de las advertencias y precauciones descritas anteriormente para adultos:

En neonatos, después de cirugía cardíaca abierta durante el tratamiento, los controles deben incluir frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco, presión sanguínea arterial sistémica vía catéter por arteria umbilical o vía catéter periférico, presión venosa central, índice cardíaco, gasto cardíaco, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar, y presión auricular. Los parámetros de laboratorio que deben controlarse son recuento de plaquetas, potasio sérico, función hepática, y función renal. La frecuencia de valoración está determinada por los valores basales, y es necesario evaluar la respuesta de neonatos para realizar cambios en el tratamiento.

La bibliografía puso de manifiesto que, en pacientes pediátricos con insuficiencia renal, hubo un marcado daño en el aclaramiento de milrinona y efectos adversos clínicamente significativos, pero el aclaramiento específico de la creatinina al cual deben ajustarse las dosis en pacientes pediátricos aún no está clara, por tanto, no se recomienda el uso de milrinona en esta población.

En pacientes pediátricos, sólo se debe iniciar el tratamiento con milrinona si el paciente está hemodinámicamente estable.

Debe tenerse precaución en neonatos con factores de riesgo de hemorragia intraventricular (es decir, niños prematuros, con bajo peso al nacer) dado que milrinona podría inducir trombocitopenia. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, el riesgo de trombocitopenia aumenta significativamente con la duración de la perfusión. Los datos clínicos sugieren que la trombocitopenia relacionada con la milrinona es más frecuente en niños que en adultos.

En estudios clínicos, milrinona parece disminuir el cierre del ductus arterioso en pacientes pediátricos. Por tanto, si fuera aconsejable el uso de milrinona en niños prematuros o niños nacidos a término con riesgo de/ o con ductus arterioso persistente, debe valorarse la necesidad terapéutica y los riesgos potenciales.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

Aunque los estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal u otros efectos deletéreos inducidos por el medicamento, aún no se ha establecido la seguridad de

milrinona en mujeres embarazadas. Solamente debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial del mismo justifica los posibles riesgos sobre el feto.

### Lactancia

No se dispone de información suficiente que indique si milrinona se excreta por leche materna.

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

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## VIA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa

## DOSIFICACIÓN

El tratamiento con lactato de milrinona deberá iniciarse con una dosis de carga seguida de una perfusión continua (dosis de mantenimiento), de acuerdo con las siguientes pautas:

### Adultos

**Dosis de carga:** 50 microgramos/kg, administrados lentamente a lo largo de 10 minutos.

**Dosis de mantenimiento:** 0,375 a 0,75 microgramos/kg/min. La tasa de perfusión se ajustará de acuerdo con la respuesta clínica y hemodinámica del paciente. No exceder la dosis máxima de 1,13 mg/kg/día. Podrían utilizarse disoluciones de varias concentraciones, dependiendo de los requerimientos de fluido del paciente.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Pacientes han sido mantenidos con perfusiones de lactato de milrinona hasta un máximo de 5 días, aunque el período habitual es de 48 a 72 horas.

La siguiente tabla muestra la dosis de carga en mililitros (ml) de milrinona (1 mg/ml) frente al peso corporal del paciente (kg):

**Tabla 1 – dosis de carga (ml)**  
(utilizando la concentración de 1 mg/ml)

Peso corporal del paciente (kg) frente al volumen de carga de milrinona (ml)										
kg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
ml	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0

La dosis de carga podría administrarse sin diluir, aunque la dilución a un volumen total de 10 o 20 ml podría simplificar la visualización de la velocidad de inyección (durante un período de 10 minutos).

### Tabla 2 – Dosis de mantenimiento

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(perfusión continua intravenosa)

	Tasa de perfusión	Dosis total diaria (24 horas)
Mínimo	0,375 microg/kg/min	0,59 mg/kg
Estándar	0,50 microg/kg/min	0,77 mg/kg
Máximo	0,75 microg/kg/min	1,13 mg/kg

Disolventes adecuados son cloruro de sodio 0,45%, cloruro de sodio 0,9%, o solución de glucosa estéril al 5%.

No deberá diluirse en bicarbonato de sodio. La solución diluida debe utilizarse antes de las 24 h.

#### Pacientes de edad avanzada

La experiencia hasta el momento sugeriría que, asumiendo una función renal normal, no es necesario realizar recomendaciones de dosificación para este grupo de edad.

#### Insuficiencia renal

Dosis ajustadas en pacientes con insuficiencia renal: resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave, pero sin insuficiencia cardiaca congestiva, han demostrado que la presencia de insuficiencia renal aumenta significativamente la vida media de eliminación terminal de milrinona. La dosis de carga no se ve afectada, pero se realizarán necesariamente disminuciones en la tasa de perfusión dependiendo de la gravedad (aclaramiento de creatinina) de la insuficiencia renal, de acuerdo con la siguiente tabla:

Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Tasa de perfusión (µg/kg/min)
5	0,20
10	0,23
20	0,28
30	0,33
40	0,38
50	0,43

Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de milrinona en población pediátrica con insuficiencia renal.

#### Población pediátrica

En estudios publicados, las dosis seleccionadas para niños (de 28 días a 11 años) fueron:

- dosis de carga intravenosa: 50 a 75 microgramos/kg administrado durante 30 a 60 segundos.
- Perfusión continua intravenosa: debe iniciarse, de acuerdo a la respuesta hemodinámica y el posible inicio de reacciones adversas, entre 0,25 a 0,75 microgramos/kg/minuto durante un período de hasta 35 horas.

En estudios clínicos realizados en síndrome de bajo gasto cardiaco después de cirugía correctiva para enfermedad cardiaca congénita en niños menores de 6 años de edad, 75 microgramos/kg como dosis de carga durante 60 minutos seguido de una perfusión de 0,75 microgramos/kg/min durante 35 horas redujo significativamente el riesgo de desarrollo de síndrome de bajo gasto cardiaco.

Se han tenido en cuenta los resultados de los estudios farmacocinéticos.

#### **Pacientes con ductus arterioso**

Si fuera conveniente el uso de milrinona en niños prematuros o niños nacidos a término con riesgo de ductus arterioso persistente, debe valorarse la necesidad terapéutica y los riesgos potenciales.

#### **INTERACCIONES**

La administración vía intravenosa de lactato de milrinona junto con furosemida o bumetanida forma un precipitado. Por consiguiente, no deberán administrarse vía intravenosa concomitantemente con lactato de milrinona.

Lactato de milrinona no deberá diluirse en soluciones para perfusión intravenosa que contengan bicarbonato sódico.

Durante el tratamiento con milrinona deben monitorizarse cuidadosamente los cambios hídroelectrolíticos, así como los niveles séricos de creatinina. La mejora en el gasto cardiaco y consecuentemente, en la diuresis, podría requerir una reducción en la dosis de diurético. La pérdida de potasio debido a una diuresis excesiva podría predisponer a los pacientes digitalizados a sufrir arritmias. Por tanto, la hipopotasemia deberá ser corregida con suplementos de potasio antes o durante el tratamiento con lactato de milrinona.

La administración concomitante de agentes inotrópicos incrementa los efectos inotrópicos positivos.

No se debe mezclar con otros medicamentos hasta que estén disponibles datos de compatibilidad

#### **REACCIONES ADVERSAS**

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

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $= 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $= 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $= 1/1.000$ ); muy raras ( $= 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

#### **Trastornos cardiacos:**

**Frecuentes:** actividad ventricular ectópica, taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida), arritmias supraventriculares, hipotensión.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Poco frecuentes: fibrilación ventricular, angina/ dolor torácico  
Muy raras: Torsades de pointes

La incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares no se han relacionado con la dosis o niveles plasmáticos de milrinona. Las arritmias graves que pueden amenazar la vida del paciente se asocian a menudo a ciertos factores subyacentes como: antecedentes de arritmias, alteraciones metabólicas (p.ej. hipopotasemia), niveles anormales de digoxina e inserción de catéter. Los datos clínicos sugieren que las arritmias relacionadas con la milrinona son menos frecuentes en niños que en adultos.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Trombocitopenia\*

Frecuencia no conocida: reducción en el recuento de células rojas y/o concentración de hemoglobina

\* En niños (de 28 días a 11 años), el riesgo de trombocitopenia aumenta significativamente con la duración de la perfusión. Los datos clínicos sugieren que la trombocitopenia relacionada con la milrinona es más frecuente en niños que en adultos.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de la perfusión

Muy raras: shock anafiláctico

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: Broncoespasmo

#### Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefaleas

Poco frecuentes: Temblor

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: reacciones cutáneas como el rash

#### Trastornos renales o urinarios:

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, secundaria a hipotensión concomitante

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Hipopotasemia

*Población pediátrica:*

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: Hemorragia intraventricular

#### Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: ductus arterioso persistente\*\*\*

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**\*\*\* Las consecuencias críticas del ductus arterioso persistente se relacionan con una combinación de sobrecirculación pulmonar con edema pulmonar consecutivo y hemorragia y perfusión de órgano reducida con hemorragia intraventricular consecutiva y enterocolitis necrotizante con posible desenlace mortal y como se describe en la bibliografía.**

Los datos de seguridad a largo plazo en población pediátrica aún no se encuentran disponibles.

**CONDICION DE VENTA:**

Con formula facultativa

**NORMA FARMACOLOGICA:**

**7.4.0.0.N10**

**3.1.13.3 METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO SOLUCION INYECTABLE 10 MG / 2ML**

Expediente : 19903576

Radicado : 20191115476

Fecha : 18/06/2019

Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS

**Composición:**

Cada ampolla de 2 ml contiene metoclopramida base 8.915 mg, equivalente a metoclopramida clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, para continuar con el trámite de Renovación de Registro Sanitario del producto METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO SOLUCION INYECTABLE 10 MG / 2ML, solicita a la Sala Especializada la inclusión del producto en normas farmacológicas y conceptuar sobre las vías de administración, indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto.

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

**CONCENTRACIÓN:**

Cada ampolla de 2 ml contiene metoclopramida base 8.915 mg, equivalente a metoclopramida clorhidrato 10 mg

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Solución inyectable

### INDICACIONES:

Antiemético

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal para los que la estimulación de la motilidad gastrointestinal constituye un riesgo.
- Confirmación o sospecha de la existencia de feocromocitoma, debido al riesgo de episodios graves de hipertensión.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por neurolepticos o metoclopramida.
- Epilepsia (aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis).
- Enfermedad de Parkinson.
- Combinación con levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Antecedente conocido de metahemoglobinemia con metoclopramida o deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa.
- Uso en niños menores de 1 año debido a un aumento del riesgo de trastornos extrapiramidales.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

#### Trastornos neurológicos

Se pueden producir trastornos extrapiramidales, particularmente en niños y adultos jóvenes, y/o cuando se usan dosis altas. Estas reacciones aparecen normalmente al principio del tratamiento y se pueden producir después de una sola administración. El tratamiento con metoclopramida se debe interrumpir inmediatamente en el caso de que se presenten síntomas extrapiramidales. Estos efectos son, en general, completamente reversibles después de la interrupción del tratamiento, pero pueden requerir un tratamiento sintomático (benzodiazepinas en niños y/o medicamentos anticolinérgicos antiparkinsonianos en adultos).

Se debe respetar el intervalo de al menos 6 horas entre cada administración de metoclopramida, incluso en caso de vómito y rechazo de la dosis, para evitar la sobredosis.

El tratamiento prolongado con metoclopramida puede producir discinesia tardía, potencialmente irreversible, especialmente en pacientes de edad avanzada. El tratamiento no debe exceder de 3 meses debido al riesgo de discinesia tardía. Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen signos clínicos de discinesia tardía.

Se ha notificado síndrome neuroleptico maligno con metoclopramida en combinación con neurolepticos al igual que con monoterapia de metoclopramida. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con metoclopramida en el caso de que se presenten síntomas de síndrome neuroleptico maligno y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades neurológicas subyacentes y en pacientes que estén siendo tratados con otros medicamentos que actúen a nivel central.

También se pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson por metoclopramida.

#### Metahemoglobinemia

Se han notificado casos de metahemoglobinemia que podrían estar relacionados con una deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa. En estos casos, el tratamiento con metoclopramida se debe interrumpir inmediata y permanentemente y se iniciarán medidas apropiadas (como el tratamiento con azul de metileno).

#### Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de efectos adversos cardiovasculares graves incluyendo casos de colapso circulatorio, bradicardia grave, paro cardiaco y prolongación QT tras la administración de metoclopramida mediante inyección, particularmente por vía intravenosa.

Se debe tener especial cuidado cuando se administre metoclopramida, particularmente por vía intravenosa a la población de edad avanzada, a pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca (incluyendo la prolongación QT), pacientes con desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia y aquellos que estén tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Las dosis intravenosas se deben administrar en bolo lento (al menos durante más de 3 minutos) para reducir el riesgo de reacciones adversas (p.ej. hipotensión, acatisia).

#### Insuficiencia renal y hepática

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática grave

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos expuestos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal. Se puede utilizar metoclopramida durante el embarazo en aquellos casos en los que sea clínicamente necesario. Debido a las propiedades farmacológicas (al igual que con otros neurolepticos), no se puede excluir síndrome extrapiramidal en el recién nacido si se administra metoclopramida al final del embarazo. Se debe evitar la administración de metoclopramida al final del embarazo. Si se utiliza metoclopramida, se debe realizar una monitorización neonatal.

##### Lactancia

La metoclopramida se excreta en la leche materna a un nivel bajo. No se pueden excluir reacciones adversas en el lactante. Por lo tanto, no se recomienda metoclopramida

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante la lactancia. Se debe considerar la interrupción de metoclopramida en mujeres en periodo de lactancia.

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

Metoclopramida puede producir somnolencia, mareo, discinesia y distonías que podrían afectar a la visión y también interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa o intramuscular

#### DOSIFICACIÓN:

La solución se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Por vía intravenosa, la dosis se debe administrar como un bolo lento (al menos durante más de 3 minutos).

#### Todas las indicaciones (pacientes adultos)

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos (NVPO): se recomienda una dosis única de 10 mg.

Para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos, incluyendo las náuseas y vómitos inducidos por migraña aguda y para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR): se recomienda una dosis única de 10 mg, que se puede repetir hasta tres veces al día.

La dosis máxima diaria recomendada es de 30 mg o 0,5 mg/kg de peso corporal.

La duración del tratamiento inyectable debe ser lo más corto posible y se debe cambiar al tratamiento oral lo antes posible.

#### Todas las indicaciones (pacientes pediátricos entre 1-18 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,1 a 0,15 mg/kg de peso corporal, repetida hasta tres veces al día por vía intravenosa. La dosis máxima en 24 horas es 0,5 mg/kg de peso corporal.

#### Tabla de dosis

Edad	Peso corporal	Dosis	Frecuencia
1-3 años	10-14 kg	1 mg	Hasta 3 veces al día
3-5 años	15-19 kg	2 mg	Hasta 3 veces al día
5-9 años	20-29 kg	2,5 mg	Hasta 3 veces al día
9-18 años	30-60 kg	5 mg	Hasta 3 veces al día
15-18 años	Más 60 kg	10 mg	Hasta 3 veces al día

La duración máxima de tratamiento es de 48 horas para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos (NVPO)

La duración máxima de tratamiento es de 5 días para la prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ)

**Forma de administración:**

Se debe respetar un intervalo mínimo de 6 horas entre dos administraciones, incluso en el caso de vómito o rechazo de la dosis.

**Poblaciones especiales**

***Pacientes de edad avanzada***

En pacientes de edad avanzada se debe considerar la reducción de la dosis, en base a la función renal y hepática y la debilidad general.

***Insuficiencia renal:***

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Aclaramiento de creatinina  $\leq 15$  ml/min), la dosis diaria se debe reducir un 75%.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (Aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min), la dosis se debe reducir un 50%.

***Insuficiencia hepática:***

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis se debe reducir un 50 %.

***Población pediátrica:***

Metoclopramida está contraindicada en niños menores de 1 año

**INTERACCIONES:**

**Combinaciones contraindicadas**

Levodopa o agonistas dopaminérgicos y metoclopramida tienen un antagonismo mutuo.

**Combinaciones que se deben evitar**

El alcohol potencia el efecto sedante de metoclopramida.

**Combinaciones que se deben tener en cuenta**

Debido al efecto procinético de la metoclopramida, se puede modificar la absorción de determinados fármacos.

***Anticolinérgicos y derivados de la morfina***

Los anticolinérgicos y los derivados de la morfina poseen un antagonismo mutuo con metoclopramida en la motilidad del tracto digestivo.

***Depresores de SNC (derivados de la morfina, ansiolíticos, antihistamínicos H<sub>1</sub> sedantes, antidepressivos sedantes, barbitúricos, clonidina y relacionados)***

Se potencian los efectos sedantes de los depresores del Sistema Nervioso Central y la metoclopramida.

***Neurolépticos***

La metoclopramida puede tener un efecto aditivo con otros neurolépticos en la aparición de trastornos extrapiramidales.

#### ***Medicamentos serotoninérgicos***

El uso de metoclopramida con medicamentos serotoninérgicos tales como ISRS puede aumentar el riesgo del síndrome serotoninérgico.

#### ***Digoxina***

La metoclopramida puede reducir la biodisponibilidad de la digoxina. Se requiere una monitorización cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

#### ***Ciclosporina***

La metoclopramida aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (C<sub>max</sub> en un 46% y exposición en un 22%). Se requiere una monitorización cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. La consecuencia clínica es incierta.

#### ***Mivacurio y suxametonio***

La inyección de metoclopramida puede prolongar la duración del bloqueo neuromuscular (a través de la inhibición de la colinesterasa plasmática).

#### ***Inhibidores fuertes del CYP2D6***

Se incrementen los niveles de exposición de metoclopramida cuando se administra conjuntamente con inhibidores fuertes del CYP2D6 tales como fluoxetina y paroxetina. Aunque sea incierta la importancia clínica, se debe monitorizar a los pacientes para observar posibles reacciones adversas.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Se han descrito las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se han definido según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico		
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico particularmente con presentaciones intravenosas).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		

	Frecuencia no conocida	<p>Metahemoglobinemia, que podría estar relacionada con una deficiencia en la NADH citocromo b5 reductasa, especialmente en neonatos.</p> <p>Sulfohemoglobinemia, principalmente en la administración concomitante de dosis altas de medicamentos que liberan azufre.</p>
<b>Trastornos cardiacos</b>		
	Poco frecuentes	Bradicardia, particularmente con presentaciones intravenosas.
	Frecuencia no conocida	<p>Paro cardiaco, que ocurre poco después del uso inyectable, y que puede ser una consecuencia de bradicardia.</p> <p>Bloqueo atrioventricular, Paro sinusal particularmente con las presentaciones intravenosas; Electrocardiograma QT prolongado; Torsade de Pointes.</p>
<b>Trastornos endocrinos*</b>		
	Poco frecuentes	Amenorrea, Hiperprolactinemia.
	Raras	Galactorrea.
	Frecuencia no conocida	Ginecomastia.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Frecuentes	Diarrea.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
	Frecuentes	Astenia.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Muy frecuentes	Somnolencia.
	Frecuentes	Trastornos extrapiramidales (especialmente en niños y adultos jóvenes y/o cuando se ha excedido la dosis recomendada, incluso siguiendo la administración de una única dosis de este medicamento, Parkinsonismo, Acatisia).
	Poco frecuentes	Distonía (incluidas alteraciones visuales y crisis oculógira), Discinesia, Nivel de consciencia disminuido.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



	Raras	Convulsiones especialmente en pacientes epilépticos.
	Frecuencia no conocida	Discinesia tardía que podría ser persistente, durante o después de un tratamiento prolongado, particularmente en pacientes de edad avanzada, Síndrome neuroléptico maligno.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	Frecuentes	Depresión.
	Poco frecuentes	Alucinación.
	Raras	Estado de confusión.
	Frecuencia no conocida	Ideación suicida.
<b>Trastornos vasculares</b>		
	Frecuentes	Hipotensión, particularmente con fórmulas intravenosas.
	Frecuencia no conocida	Shock, síncope después del uso inyectable, hipertensión aguda en pacientes con o sin feocromocitoma. Aumento transitorio de la presión arterial.

\*Trastornos endocrinos durante tratamiento prolongado en relación con hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia).

Las siguientes reacciones, algunas veces asociadas, suceden más frecuentemente cuando se usan dosis altas:

- Síntomas extrapiramidales: distonía aguda y discinesia, síndrome de Parkinson, acatisia, incluso después de la administración de una dosis única del medicamento, particularmente en niños y adultos jóvenes.
- Somnolencia, nivel de consciencia disminuido, confusión, alucinación.

#### CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

#### NORMA FARMACOLÓGICA: 8.1.3.0.N10

#### 3.1.13.4 GEMFIBROZILO 900 mg TABLETAS

Expediente : 225194  
 Radicado : 20191248772  
 Fecha : 13/12/2019  
 Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada tableta recubierta contiene 900 mg de gemfibrozilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología, uso en poblaciones especiales, interacciones medicamentosas, eventos adversos), para el producto en mención.

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

#### CONCENTRACIÓN:

Cada tableta recubierta contiene 900 mg de gemfibrozilo

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de gemfibrozilo

#### FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta recubierta

#### INDICACIONES

- **Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos con aumento predominante de los triglicéridos (lípidos neutros) cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de los lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida.**
- **Aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no responden a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.**

#### CONTRAINDICACIONES

- **Hipersensibilidad a gemfibrozilo o a alguno de los excipientes.**
- **Disfunción hepática.**
- **Disfunción renal grave.**
- **Antecedentes de/o enfermedades preexistentes de la vesícula biliar o vías biliares, incluyendo cálculos biliares.**
- **Uso concomitante de repaglinida, dasabuvir, selexipag, simvastatina o rosuvastatina 40 mg.**
- **Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.**

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**Trastornos musculares (miopatía/ rabdomiólisis)**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han comunicado casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de la creatinina fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. Se ha informado raramente de casos de rabdomiolisis. Debe considerarse el daño muscular en cualquier paciente que presente mialgia difusa, debilidad muscular y/o notable aumento en los niveles musculares de la CPK (>5 x ULN) en estas circunstancias debe interrumpirse el tratamiento.

#### **Inhibidores de la HMG CoA reductasa concomitantes**

El riesgo de daño muscular puede estar aumentado en el caso de combinaciones con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Pueden existir interacciones farmacocinéticas y podría ser necesario una adaptación posológica.

El beneficio de cambios adicionales en los niveles lipídicos mediante el uso combinado de gemfibrozilo e inhibidores de la HMG- CoA reductasa debe ser valorado con cuidado frente a los riesgos potenciales de esta combinación y se recomienda seguimiento clínico.

Deben determinarse los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK) antes de utilizar esta combinación en pacientes con algunos de los siguientes factores predisponentes de rabdomiolisis:

**Insuficiencia renal**

**Hipertiroidismo**

**Alcoholismo**

**Mayores de 70 años**

**Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.**

**Antecedentes de toxicidad muscular con otro fibrato o inhibidor de la HMG-CoA reductasa**

#### **Uso en pacientes con riesgo de formación de cálculos biliares**

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, aumentando el riesgo de formación de cálculos biliares. Se han comunicado casos de colelitiasis con el tratamiento con gemfibrozilo. Si se sospecha colelitiasis, ésta indica la realización de estudios de la vesícula biliar. Si se encuentran cálculos biliares debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo.

#### **Control de los niveles lipídicos**

Son necesarias durante el tratamiento con gemfibrozilo las determinaciones periódicas de los lípidos séricos. A veces puede producirse un aumento paradójico de los niveles de colesterol (total y LDL) en pacientes con hipertrigliceridemia. Si tras 3 meses de tratamiento con las dosis recomendadas, la respuesta es insuficiente, debe interrumpirse el tratamiento y considerar métodos alternativos.

#### **Control de la función hepática**

Se han comunicado casos de elevaciones de los niveles de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, LDH, CK y bilirrubina. Estos son normalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con gemfibrozilo. Por tanto, debe realizarse de forma periódica ensayos de

Acta No. 11 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

función hepática. Debe interrumpirse el tratamiento con gemfibrozilo si persisten las anomalías.

#### Control del hemograma

Se recomienda realizar hemogramas periódicos durante los 12 primeros meses de tratamiento con gemfibrozilo. Se han comunicado raramente anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de la médula ósea.

#### Interacción con otros medicamentos

Uso concomitante con otros sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo, produciendo un aumento en la exposición de muchos medicamentos si se administran concomitantemente con gemfibrozilo. Gemfibrozilo inhibe fuertemente los enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.

#### Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes

Se han comunicado reacciones de hipoglucemia tras el uso concomitante de gemfibrozilo y fármacos hipoglucemiantes (fármacos orales e insulina). Se recomienda el control de los niveles de glucosa.

#### Anticoagulantes orales concomitantes

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que es necesario un estricto control de las dosis de los anticoagulantes. Debe tenerse precaución cuando se administran anticoagulantes concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Gemfibrozilo en mujeres embarazadas. Los estudios con animales son insuficientes para extraer conclusiones claras sobre el embarazo y desarrollo fetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para humanos. Gemfibrozilo no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

##### Lactancia

No hay datos sobre la excreción de gemfibrozilo en la leche materna. Gemfibrozilo no debe utilizarse durante la lactancia

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

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y manejar maquinaria. En casos aislados puede producirse mareos y trastornos visuales que pueden afectar negativamente la conducción.

## VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

## DOSIFICACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento con gemfibrozilo, deben controlarse lo mejor posible otras enfermedades como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus y los pacientes deben seguir una dieta hipolipemiante estándar que se deberá continuar durante el tratamiento. Gemfibrozilo debe administrarse por vía oral.

### Adultos

El rango de dosis es de 900 a 1200 mg al día.

La única dosis con un efecto documentado sobre la morbilidad es 1200 mg al día.

La dosis de 1200 mg se toma como 600 mg dos veces al día, media hora antes del desayuno y de la cena.

La dosis de 900 mg se toma como una dosis única media hora antes de la cena.

### Ancianos (mayores de 65 años)

Igual que para adultos.

### Niños y adolescentes

No se ha estudiado el tratamiento con gemfibrozilo en niños. Debido a la ausencia de datos, no se recomienda el uso de gemfibrozilo en niños.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Velocidad de filtración glomerular 50-80 y 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente), el tratamiento se iniciará con 900 mg al día y se valorará la función renal antes de aumentar la dosis. Gemfibrozilo no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Insuficiencia hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática

## INTERACCIONES

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de interacciones de gemfibrozilo es complejo. Los estudios in vivo indican que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C8 (un enzima importante en el metabolismo por ejemplo de repaglinida, rosiglitazona y paclitaxel). Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozilo es un potente inhibidor de CYP2C9 (un enzima implicado en el metabolismo por ejemplo de warfarina y glicemipirida), pero también de CYP2C19, CYP1A2 y UGTA1 y UGTA3.

### Repaglinida

La combinación de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicada. La administración concomitante ha producido aumentos de 8 veces en las concentraciones plasmáticas de repaglinida, probablemente mediante la inhibición del isoenzima CYP2C8, dando lugar a reacciones de hipoglucemia.

### Rosiglitazona

La combinación de gemfibrozilo con rosiglitazona debe manejarse con precaución. La administración concomitante ha producido un aumento de 2,3 veces en la exposición sistémica de rosiglitazona, probablemente por inhibición del enzima CYP2C8.

### Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Debe evitarse el uso combinado de gemfibrozilo y una estatina (ver sección 4.4). El uso de fibratos solos se ha asociado ocasionalmente con miopatía. Se ha comunicado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los músculos, incluyendo rhabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con estatinas.

También se ha comunicado que gemfibrozilo afecta la farmacocinética de simvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina. Gemfibrozilo produjo casi un aumento de tres veces en el ABC de simvastatina ácida posiblemente debido a la inhibición de la glucuronidación vía UGTA1 y UGTA3, y un aumento de 3 veces en el ABC de pravastatina que puede ser debido a la interacción con las proteínas de transporte. Un estudio ha indicado que la administración conjunta de una dosis única de rosuvastatina de 80 mg en voluntarios sanos que recibían gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,2 en la Cmax media y de 1,9 veces en el ABC de rosuvastatina.

### Anticoagulantes orales

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales, que precisan un control estricto de la dosis del anticoagulante. (ver sección 4.4).

### Bexaroteno

No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Un análisis poblacional de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de las células T (CTCL) indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo dio lugar a aumentos substanciales en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Ácidos biliares- resinas de intercambio

La administración simultánea con una resina granulada como colestipol puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de gemfibrozilo. Se recomienda la administración de estos productos con un intervalo entre sus tomas de dos horas como mínimo

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son de carácter gastrointestinal y se observaron en aproximadamente el 7% de los pacientes. Estas reacciones adversas no suelen llevar normalmente a la interrupción del tratamiento.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/ 10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000) incluyendo comunicaciones aisladas.

- Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

Rara: Trombocitopenia

- Trastornos eritrocitarios

Raras: anemia grave. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se han observado reducciones autolimitantes leves de la hemoglobina y del hematocrito.

- Trastornos leucocitarios y del sistema retículo endotelial

Raras: leucopenia, eosinofilia, hipoplasia de la médula ósea. Al inicio del tratamiento con gemfibrozilo se ha observado reducciones autolimitantes leucocitarias leves.

- Sistema nervioso central y periférico

Frecuentes: vértigo, dolor de cabeza.

Raras: mareos, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, reducción de la lívido.

- Trastornos visuales

Rara: visión borrosa.

- Trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos

Poco frecuente: fibrilación auricular.

- Trastornos del sistema gastro-intestinal

Muy frecuente: dispepsia

**Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento. Raras: pancreatitis, apendicitis aguda.**

- **Trastornos hepáticos y del sistema biliar**

**Raras: ictericia colestásica, alteraciones de la función hepática, colelitiasis, colecistitis.**

- **Trastornos de la piel y apéndices**

**Frecuentes: eczema y erupción**

**Raras: dermatitis exfoliativa, dermatitis, prurito, alopecia.**

- **Trastornos musculoesqueléticos**

**Raras: artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, miastenia, dolor en las extremidades y miositis acompañada por un aumento de la creatinín quinasa (CK), rabdomiolísis.**

- **Trastornos del sistema urinario**

**Rara: impotencia**

- **Trastornos del organismo en general**

**Frecuente: fatiga**

**Raras: fotosensibilidad, angioedema, edema laríngeo, urticaria**

**CONDICION DE VENTA:**

**Con formula facultativa**

**NORMA FARMACOLOGICA:**

**8.2.4.0.N10**

**3.1.13.5 IPCRAMCOR 10**

Expediente : 20160971  
Radicado : 20191061308  
Fecha : 28/05/2020  
Interesado : IPCA LABORATORIES LIMITED / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE  
MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS

**Composición:**

**Cada capsula dura contiene 10 mg de Ramipril**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Forma farmacéutica: Capsula dura

**Solicitud:** El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, favor conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones -advertencias y precauciones para el producto RAMIPRIL 10 mg teniendo en cuenta que dicha información no se encuentra actualizada.

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

**CONCENTRACIÓN:**

Cada cápsula dura contiene 10 mg de Ramipril

Cada cápsula dura contiene 5 mg de Ramipril

Cada cápsula dura contiene 2.5 mg de Ramipril

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Cápsula dura

**INDICACIONES:**

Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardiaca post infarto del miocardio.

Usado en:

- **Hipertensión:** para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos y antagonistas del calcio.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** también en combinación con diuréticos.
- **Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva.**
- **Tratamiento de nefropatía incipiente o glomerular manifiesta diabética o no diabética.**

• **Pacientes > 55 años con alto riesgo cardiovascular incrementado por algunas de estas condiciones:**

- **Enfermedad coronaria manifiesta (con o sin historia de infarto del miocardio),**
- **Historia de enfermedad vascular periférica establecida.**
- **Diabetes mellitus que esté acompañada por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo).**

No es apto para el tratamiento de la hipertensión resultante de hiperaldosteronismo primario.

**CONTRAINDICACIONES:**

No se debe utilizar en:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto.
  - Insuficiencia hepática e hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal
  - Pacientes con antecedentes de angioedema.
  - Pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único.
  - Pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
  - Con medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $<60$  ml / min).
  - Con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con nefropatía diabética.
  - Embarazo.
  - Lactancia
- Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

### General

### Tos

Se ha notificado una tos seca y persistente, que generalmente desaparece solo después de retirar o disminuir la dosis de ramipril.

### Conducir un vehículo o realizar otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, algunos síntomas de reducción de la presión arterial como aturdimiento, mareos, síncope) pueden afectar la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por lo tanto, constituyen un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de particular importancia (ej., operar un vehículo o maquinaria).

### Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

Existe evidencia de que la administración concomitante de inhibidores de la ECA, como ramipril, o de antagonistas de los receptores de angiotensina II (BRA) con aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, síncope, accidente cerebrovascular, hiperpotasemia y deterioro de la función renal, incluida la insuficiencia renal, en pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) y/o insuficiencia renal de moderada a grave (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Por lo tanto, el uso de Ramipril en combinación con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en estos pacientes.

**El uso de Ramipril en combinación con un BRA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.**

**Además, la coadministración de inhibidores de la ECA, incluido el ramipril, con otros agentes que bloquean el SRA, como los BRA o los medicamentos que contienen aliskiren, generalmente no se recomienda en otros pacientes, ya que dicho tratamiento se ha asociado con una mayor incidencia de hipotensión grave, insuficiencia renal e hipopotasemia.**

**Cardiovascular**

### **Estenosis aórtica**

**Existe la preocupación, en términos teóricos, de que los pacientes con estenosis aórtica puedan correr un riesgo particular de disminución de la perfusión coronaria cuando se tratan con vasodilatadores porque no desarrollan tanta reducción de la poscarga.**

### **Hipotensión**

**Ha ocurrido hipotensión sintomática después de la administración de ramipril, generalmente después de la primera o segunda dosis o cuando se aumentó la dosis. Es más probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen por tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea, vómitos o en otras situaciones en las que se prevea una activación significativa del SRA, como en pacientes con hipertensión grave y particularmente maligna, en pacientes con impedimento del flujo de salida del ventrículo izquierdo hemodinámicamente relevante (p. ej., estenosis de la válvula aórtica) o en pacientes con estenosis de la arteria renal hemodinámicamente relevante. Se debe advertir a todos los pacientes acerca de esta posible caída excesiva de la PA y recomendarles que consulten a su médico.**

**En general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción de sal antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando estas condiciones se hayan vuelto clínicamente relevantes, el tratamiento con ramipril solo debe iniciarse o continuarse si se toman las medidas adecuadas al mismo tiempo para prevenir una caída excesiva de la PA y el deterioro de la función renal.**

**En pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, un descenso excesivo de la PA podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Debido a la caída potencial de la PA en estos pacientes, la terapia con ramipril debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica. Estos pacientes deben ser seguidos de cerca durante las primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis de ramipril. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, con o sin insuficiencia renal asociada, la terapia con inhibidores de la ECA puede causar hipotensión excesiva y se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y/o muerte.**

Si ocurre hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, recibir una infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%. Una respuesta hipotensiva transitoria puede no ser una contraindicación para dosis adicionales que normalmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la PA ha aumentado después de la expansión de volumen en pacientes hipertensos. Sin embargo, se deben considerar dosis más bajas de ramipril y/o una terapia diurética concomitante reducida.

Ramipril puede disminuir el estado de alerta y/o reactividad del paciente; particularmente al inicio del tratamiento. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen mareos, especialmente durante los primeros días de tratamiento con Ramipril. Si ocurre un síncope real, se debe indicar a los pacientes que descontinúen el medicamento y consulten con su médico.

## Endocrino y metabolismo

### Hiperpotasemia y diuréticos ahorradores de potasio

Se observó potasio sérico elevado (>5.7 mEq/L) en aproximadamente el 1% de los pacientes hipertensos en ensayos clínicos tratados con ramipril. En la mayoría de los casos, estos fueron valores aislados que se resolvieron a pesar de continuar con la terapia. La hiperpotasemia no fue causa de interrupción del tratamiento en ningún paciente hipertenso. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia pueden incluir insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de agentes para tratar la hipopotasemia u otros medicamentos asociadas con aumentos en el potasio sérico.

## Hematológico

### Neutropenia/agranulocitosis

Los inhibidores de la ECA han causado agranulocitosis y depresión de la médula ósea. Se han notificado varios casos de agranulocitosis, neutropenia o leucopenia en los que no se puede excluir una relación causal con ramipril. La experiencia actual con el fármaco muestra que la incidencia es rara. Es más probable que ocurran reacciones hematológicas a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con enfermedad del colágeno concomitante (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en aquellos tratados con otros medicamentos que pueden causar cambios en el cuadro sanguíneo. Se debe considerar el control periódico de los recuentos de glóbulos blancos.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier indicación de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre), ya que esto puede ser un signo de neutropenia.

## Hepático/Biliar

Hepatitis (hepatocelular y/o colestática), elevaciones de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica han ocurrido durante la terapia con inhibidores de la ECA en pacientes con o sin anomalías hepáticas preexistentes. En la mayoría de los casos, los cambios se revirtieron al suspender el fármaco.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han informado elevaciones de las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina sérica con ramipril. Si el paciente que recibe Ramipril experimenta síntomas inexplicables, especialmente durante las primeras semanas o meses de tratamiento, se recomienda realizar una serie completa de pruebas de función hepática y cualquier otra investigación necesaria. Se debe considerar la interrupción de Ramipril cuando corresponda.

No existen estudios adecuados en pacientes con cirrosis y/o disfunción hepática. En pacientes con insuficiencia hepática, la respuesta al tratamiento con Ramipril puede aumentar o disminuir. Además, en pacientes con cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el SRA puede activarse significativamente. Ramipril debe usarse con especial precaución en pacientes con anomalías hepáticas preexistentes. En tales pacientes, se deben obtener pruebas de función hepática basales antes de la administración del fármaco y se debe realizar una estrecha vigilancia de la respuesta y los efectos metabólicos.

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA, incluido el ramipril, se han relacionado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante y (a veces) muerte.

El mecanismo de este síndrome no se entiende. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir el seguimiento médico adecuado.

#### Inmune

#### Angioedema: cabeza y cuello o extremidades

Se ha notificado angioedema en pacientes con inhibidores de la ECA, incluido ramipril. El angioedema asociado con compromiso laríngeo puede ser fatal. Si se produce estridor laríngeo o angioedema de la cara, las extremidades, los labios, la lengua o la glotis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ramipril, tratar al paciente adecuadamente de acuerdo con la atención médica aceptada y observar cuidadosamente hasta que desaparezca la hinchazón. En los casos en que la hinchazón se limita a la cara y los labios, la afección generalmente se resuelve sin tratamiento, aunque los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas. Cuando haya afectación de la lengua, la glotis o la laringe, que probablemente provoque una obstrucción de las vías respiratorias, se debe administrar rápidamente el tratamiento adecuado (que incluye, entre otros, 0,3-0,5 ml de solución de epinefrina subcutánea 1:1000).

Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes que tomaban inhibidores de la ECA con inhibidores de mTOR o vildagliptina.

#### Angioedema – Intestinal

Se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos también se produjo angioedema facial. Los síntomas del angioedema intestinal se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA.

**Se ha informado que la incidencia de angioedema durante la terapia con inhibidores de la ECA es mayor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.**

**Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA.**

**El angioedema, incluido el edema laríngeo, puede ocurrir especialmente después de la primera dosis de Ramipril.**

**Reacciones anafilactoides durante la exposición de la membrana**

**Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo [por ejemplo, poliacrilonitrilo (PAN)] y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. Por tanto, está contraindicado el uso de Ramipril en pacientes dializados con membranas de alto flujo. La diálisis debe interrumpirse inmediatamente si se presentan síntomas como náuseas, calambres abdominales, ardor, angioedema, dificultad para respirar e hipotensión severa. Los síntomas no se alivian con los antihistamínicos. Si se requiere dicho tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agentes antihipertensivos.**

**Reacciones anafilactoides durante la aféresis de LDL**

**En raras ocasiones, los pacientes que recibieron inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano experimentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la terapia con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis. Por lo tanto, está contraindicado el uso de ACH-Ramipril en pacientes que reciben aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano. Si se requiere dicho tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de aféresis o una clase diferente de agentes antihipertensivos.**

**Reacciones anafilactoides durante la desensibilización**

**Ha habido informes aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides sostenidas que amenazaron la vida mientras recibían inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros (p. ej., abejas, avispas). En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los inhibidores de la ECA se suspendieron temporalmente durante  $\geq 24$  horas, pero han reaparecido tras una nueva provocación inadvertida.**

**Reacciones Nitritoides – Oro**

**Rara vez se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión sintomática) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, incluido ramipril.**

**Consideraciones perioperatorias**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Cirugía/anestesia**

En pacientes sometidos a cirugía o anestesia con agentes que producen hipotensión, el ramipril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, puede corregirse mediante la reposición de volumen.

## **Renal**

### **Insuficiencia renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se han observado cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del SRAA, como pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral, estenosis de la arteria renal unilateral a un riñón único o insuficiencia cardíaca congestiva grave, el tratamiento con agentes que inhiben este sistema se ha asociado con oliguria, azotemia progresiva y, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda y/o muerte. En pacientes susceptibles, el uso concomitante de diuréticos puede aumentar aún más el riesgo; por lo tanto, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con diuréticos.

El uso de inhibidores de la ECA, incluido ramipril, o BRA con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA, incluido el ramipril, con BRA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética debido al riesgo de hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal.

El uso de ramipril debe incluir una evaluación adecuada de la función renal.

Ramipril debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que pueden requerir dosis reducidas o menos frecuentes. Se debe realizar un estrecho control de la función renal durante el tratamiento, según se considere apropiado, en pacientes con insuficiencia renal.

## **Poblaciones Especiales**

### **Mujeres embarazadas**

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecta un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con ramipril lo antes posible y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Las pacientes que planean quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo.

El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el embarazo.

Se han notificado casos de prematuridad, conducto arterioso permeable y otras malformaciones cardíacas estructurales, así como malformaciones neurológicas, después de la exposición en el primer trimestre del embarazo.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con lesiones fetales y neonatales que incluyen hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. El oligohidramnios también ha sido informado, presumiblemente como resultado de la disminución de la función renal fetal, asociada con contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico.

Los lactantes con antecedentes de exposición en el útero a los inhibidores de la ECA deben ser observados de cerca por hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si ocurre oliguria, la atención debe dirigirse hacia el soporte de la PA y la perfusión renal. Puede ser necesaria una exanguinotransfusión o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la insuficiencia renal; sin embargo, la experiencia limitada con esos procedimientos no se ha asociado con un beneficio clínico significativo.

No se sabe si el ramipril o el ramiprilato pueden eliminarse del cuerpo mediante hemodiálisis.

#### Datos de animales

No se observaron efectos teratogénicos de ramipril en estudios de ratas preñadas, conejos y monos cynomolgus en dosis de hasta 2500x, 6,25x y 1250x, respectivamente, la dosis máxima en humanos. En ratas, la dosis más alta (1000 mg/kg) provocó una reducción de la ingesta de alimentos en las madres, con la consiguiente reducción del peso al nacer de las crías y del aumento de peso durante el período de lactancia. En conejos, los efectos maternos fueron mortalidad ( $\geq 100$  mg/kg) y peso corporal reducido. En monos, los efectos maternos fueron mortalidad ( $\geq 50$  mg/kg), vómitos y reducción del aumento de peso.

#### Mujeres en lactancia

Se ha informado la presencia de concentraciones de inhibidor de la ECA en la leche humana.

El uso de ramipril está contraindicado durante la lactancia.

#### Pediatría (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ramipril en niños. Por lo tanto, no está indicado en esta población de pacientes.

#### Geriatría (> 65 años)

Aunque la experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre adultos mayores (> 65 años) y pacientes más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se recomienda la evaluación de la función renal al inicio del tratamiento.



## Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

### Monitoreo hematológico

Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos para permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un seguimiento más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes:

- con insuficiencia renal,
- aquellos con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) o
- los tratados con otros fármacos que pueden producir cambios en el cuadro sanguíneo.

### Monitoreo de la función renal

El uso de ramipril debe incluir una evaluación adecuada de la función renal, particularmente en las primeras semanas de tratamiento.

Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca
- enfermedad renovascular (estenosis aterosclerótica de la arteria renal (AS-RAS) y displasia fibromuscular (FMD))
- alteración de la función renal
- trasplante de riñón
- Pacientes de edad avanzada

### Monitoreo de electrolitos

Se recomienda controlar periódicamente el potasio sérico y el sodio sérico. Es necesaria una monitorización más frecuente del potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal.

### VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

### DOSIFICACIÓN:

Se recomienda tomar Ramipril cada día a la misma hora.

Ramipril puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad.

Ramipril debe ingerirse con líquido. No debe masticarse o machacarse.

### Adultos

#### Pacientes en tratamiento con diuréticos

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras el inicio del tratamiento con Ramipril puede producirse hipotensión, que es más probable en los pacientes que estén recibiendo diuréticos de manera concomitante. Por tanto, se recomienda precaución, ya que estos pacientes podrían presentar una depleción de volumen y/o sales.

Si es posible, debe suspenderse el tratamiento con diuréticos entre dos y tres días antes del comienzo del tratamiento con Ramipril.

En los pacientes hipertensos en los que el diurético no se ha suspendido, el tratamiento con ramipril debe iniciarse a una dosis de 1,25 mg. Deben vigilarse la función renal y el potasio sérico. Las dosis posteriores de ramipril se ajustarán en función de la presión arterial deseada.

### Hipertensión

Debe individualizarse la dosis según el perfil del paciente y los valores de presión arterial.

Ramipril puede emplearse en monoterapia o en combinación con otros tipos de medicamentos antihipertensivos.

### Dosis inicial

Ramipril debe comenzarse gradualmente, con una dosis inicial recomendada de 2,5 mg al día.

Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona altamente activado pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial tras la dosis inicial. En dichos pacientes se recomienda una dosis inicial de 1,25 mg así como la supervisión médica al comienzo del tratamiento.

### Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Puede duplicarse la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas hasta alcanzar progresivamente la presión arterial deseada; la dosis permitida máxima de Ramipril es de 10 mg al día. Normalmente, la dosis se administra una vez al día.

### Pacientes > 55 años con alto riesgo cardiovascular

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Ramipril una vez al día.

#### Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, debe aumentarse gradualmente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis una vez transcurridas una o dos semanas de tratamiento y, transcurridas otras dos a tres semanas, aumentarla hasta la dosis de mantenimiento deseada de 10 mg de Ramipril una vez al día.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes en tratamiento con diuréticos.**

#### **Tratamiento de la enfermedad renal**

**En los pacientes con diabetes y microalbuminuria:**

##### **Dosis inicial:**

**La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de ramipril una vez al día.**

##### **Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento**

**Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.**

**En pacientes con diabetes y como mínimo un factor de riesgo cardiovascular**

##### **Dosis inicial:**

**La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Ramipril una vez al día.**

##### **Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento**

**Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis diaria de Ramipril a 5 mg tras una o dos semanas y, después, a 10 mg tras otras dos o tres semanas. La dosis diaria deseada es de 10 mg.**

**En pacientes con nefropatía no diabética definida por macroproteinuria  $\geq 3$  g/día.**

##### **Dosis inicial:**

**La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de ramipril una vez al día.**

##### **Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento**

**Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.**

#### **Insuficiencia cardíaca sintomática**

##### **Dosis inicial**

**En pacientes estabilizados con tratamiento diurético, la dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de ramipril al día.**

##### **Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ramipril debe ajustarse duplicando su dosis cada una a dos semanas hasta una dosis diaria máxima de 10 mg. Se recomiendan dos tomas al día.

Prevención secundaria tras un infarto de miocardio agudo y con insuficiencia cardíaca

#### Dosis inicial

Transcurridas 48 horas del infarto de miocardio en un paciente clínica y hemodinámicamente estable, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg dos veces al día durante tres días. Si no se tolera la dosis inicial de 2,5 mg, se administrará una dosis de 1,25 mg dos veces al día durante dos días, con aumento después a 2,5 mg y 5 mg dos veces al día. Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento.

Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes en tratamiento con diuréticos.

#### Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento

La dosis diaria se aumentará posteriormente duplicándola a intervalos de uno a tres días hasta la dosis de mantenimiento deseada de 5 mg dos veces al día.

Si es posible, la dosis de mantenimiento se dividirá en dos tomas al día.

Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento. Por el momento, no se dispone de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca severa (clase IV de la NYHA) inmediatamente después del infarto de miocardio. Si se decidiera tratar a estos pacientes, se recomienda el comienzo del tratamiento a una dosis de 1,25 mg una vez al día y con especial precaución en todo aumento de la dosis.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, su dosis diaria se basará en el aclaramiento de creatinina:

- si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 10 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 5 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10 y 30 ml/min, la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg;
- en los pacientes hipertensos en hemodiálisis: el ramipril es escasamente dializable; la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg; el medicamento se administrará unas horas después de la hemodiálisis.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, sólo deberá iniciarse el tratamiento con Ramipril bajo estrecha supervisión médica y con una dosis diaria máxima de 2,5 mg de Ramipril.

### **Pacientes de edad avanzada**

Las dosis iniciales deben ser más bajas y su ajuste posterior más gradual, dada la mayor probabilidad de efectos secundarios, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado. Deberá considerarse una dosis inicial reducida de 1,25 mg de ramipril.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ramipril en niños.

### **INTERACCIONES:**

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

### **Combinaciones contraindicadas**

#### **Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema**

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema. El tratamiento con ramipril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. Sacubitrilo/valsartán no se debe comenzar hasta 36 horas después de la última dosis de ramipril.

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p.ej, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede incrementar el riesgo de angioedema.

Tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas. Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

### **Precauciones de empleo**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio**

Aunque el potasio en sangre en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando ramipril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

**Ciclosporina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

**Heparina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

**Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión.**

**Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de Ramipril: Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.**

**Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.**

**Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Deben vigilarse los niveles de litio.**

**Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones de hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.**

**Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de Ramipril. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Inhibidores de DPP-IV (vildagliptina):** Se puede incrementar el riesgo de angioedema en pacientes con tratamiento concomitante con vildagliptina.

**Inhibidores de neprilisina (NEP):** Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema por el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores NEP tal como racecadotriolo.  
**REACCIONES ADVERSAS:**

**Resumen del perfil de seguridad**

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas graves y neutropenia/agranulocitosis.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

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

A continuación, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u></b>		Eosinofilia	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución del recuento plaquetario		Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
<b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b>					Reacciones anafilácticas o anafilactoides, elevación de anticuerpos antinucleares

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<u>Trastornos endocrinos</u>					Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	Elevación del potasio en sangre	Anorexia, disminución del apetito			Disminución del sodio en sangre
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Depresión, ansiedad, nerviosismo, intranquilidad, trastorno del sueño, incluida somnolencia	Estado de confusión		Trastorno de la atención
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesias, ageusia, disgeusia	Temblor, trastorno del equilibrio		Isquemia cerebral incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia
<u>Trastornos oculares</u>		Trastorno de la visión, incluida visión borrosa	Conjuntivitis		
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>			Disminución de la audición, acúfenos		
<u>Trastornos cardiacos</u>		Isquemia miocárdica incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico			

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



<u>Trastornos vasculares</u>	Hipotensión, descenso de la presión arterial ortostática, síncope	Rubor facial	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis		Fenómeno de Raynaud
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis fatal con inhibidores de la ECA), elevación de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior incluida gastritis, estreñimiento, sequedad de boca	Glositis		Estomatitis aftosa
<u>Trastornos hepatobiliares</u>		Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Ictericia colestática, lesión hepatocelular		Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales, de desenlace fatal)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Exantema, en particular maculo-papular	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	Reacción de fotosensibilidad	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		consecuencia del angioedema podría tener un desenlace fatal; prurito; hiperhidrosis			multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	Espasmos musculares, mialgias	Artralgias			
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Alteración renal incluidos fallo renal agudo, aumento de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre			
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>		Impotencia eréctil pasajera, disminución de la libido			Ginecomastia
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Dolor torácico, fatiga	Fiebre	Astenia		

**CONDICION DE VENTA:**  
Con formula facultativa

**NORMA FARMACOLÓGICA:**  
7.3.0.0.N10

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.13.6 ALERMINA® - DIFENDHIDRAMINA CLORHIDRATO

**Expediente** : 20227538  
**Fecha** : 15/07/2022  
**Radicado** : 20221088305  
**Interesado** : LABORATORIO VITACOR PHARMA S.A./ GRUPO DE REGISTROS  
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN  
NACIONAL

Composición:

Cada ml de solución inyectable contiene 50 mg de clorhidrato de difenhidramina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la sala especializada de medicamentos conceptuar sobre la aprobación de la información farmacológica: indicaciones, vía de administración, dosificación, contraindicaciones, reacciones adversas, interacciones, sobredosis o ingesta accidental, advertencias y precauciones y condición de venta del producto de la referencia, teniendo en cuenta la información consignada en el expediente.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Clorhidrato de Difenhidramina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**CONCENTRACIÓN:**

Cada ml contiene 50 mg de clorhidrato de difenhidramina

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Solución inyectable

**INDICACIONES:**

Antihistamínico indicado para:

- Alivio sintomático de reacciones alérgicas agudas cuando la vía oral no es apropiada.
- Manejo agudo de manifestaciones del parkinsonismo cuando la vía oral no es apropiada.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al clorhidrato de difenhidramina y otros antihistamínicos de estructura química similar.
- En recién nacidos o bebés prematuros.
- En madres lactantes.
- No debe utilizarse como anestésico local debido al riesgo de necrosis local.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los antihistamínicos deben usarse con considerable precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal, hipertrofia prostática sintomática u obstrucción del cuello de la vejiga.

La necrosis local se ha asociado con el uso subcutáneo o intradérmico de clorhidrato de difenhidramina.

### Uso en pacientes pediátricos:

En pacientes pediátricos, especialmente, la sobredosis de antihistamínicos puede causar alucinaciones, convulsiones o la muerte.

Al igual que en los adultos, los antihistamínicos pueden disminuir el estado de alerta mental en pacientes pediátricos. En el paciente pediátrico, en particular, pueden producir excitación.

### Uso en edad avanzada (aproximadamente 60 años o más)

Es más probable que los antihistamínicos causen mareos, sedación e hipotensión en pacientes de edad avanzada.

## PRECAUCIONES:

### General

El clorhidrato de difenhidramina tiene una acción similar a la de la atropina y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma bronquial, aumento de la presión intraocular, hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o hipertensión. Usar con precaución en pacientes con enfermedades de las vías respiratorias inferiores, incluido el asma.

### Información para pacientes

Se debe advertir a los pacientes que toman clorhidrato de difenhidramina que este medicamento puede causar somnolencia y tiene un efecto aditivo con el alcohol.

Se debe advertir a los pacientes sobre la participación en actividades que requieran agudeza mental, como conducir un automóvil u operar electrodomésticos, maquinaria, etc.

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial mutagénico y carcinogénico.

### Embarazo

**Embarazo Categoría B.** Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 5 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido al clorhidrato de difenhidramina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los

estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

### Uso pediátrico

El clorhidrato de difenhidramina no debe usarse en recién nacidos y bebés prematuros. El clorhidrato de difenhidramina puede disminuir el estado de alerta mental o, en el paciente pediátrico, causar excitación. La sobredosis puede causar alucinaciones, convulsiones o la muerte.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**  
Intramuscular o intravenosa

### DOSIFICACIÓN:

La dosis debe ser individualizada según las necesidades y la respuesta del paciente.

**Adultos:** 10 a 50 mg por vía intravenosa a una velocidad que generalmente no exceda los 25 mg/min, o por vía intramuscular profunda, 100 mg si es necesario; la dosis diaria máxima es de 400 mg.

**Pacientes pediátricos, que no sean bebés prematuros y recién nacidos:** 5 mg/kg/24 h o 150 mg/m<sup>2</sup>/24 h. La dosis diaria máxima es de 300 mg. Dividir en cuatro dosis, administradas por vía intravenosa a una velocidad que generalmente no exceda los 25 mg/min, o por vía intramuscular profunda.

### INTERACCIONES:

#### Interacciones con otros medicamentos

El clorhidrato de difenhidramina tiene efectos aditivos con el alcohol y otros depresores del SNC (hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, etc.).

Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos (secantes) de los antihistamínicos.

### REACCIONES ADVERSAS:

**General:** Urticaria, exantema, shock anafiláctico, fotosensibilidad, transpiración excesiva, escalofríos, sequedad de boca, nariz y garganta.

**Sistema Cardiovascular:** Hipotensión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, extrasístoles.

**Sistema Hematológico:** Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

**Sistema Nervioso:** Sedación, somnolencia, mareos, alteración de la coordinación, fatiga, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblor, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesia, visión borrosa, diplopía, vértigo, tinnitus, laberintitis aguda, neuritis, convulsiones.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Sistema GI: Malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.**

**Sistema GU: Frecuencia urinaria, dificultad para orinar, retención urinaria, menstruaciones tempranas.**

**Sistema respiratorio: Engrosamiento de las secreciones bronquiales, opresión en el pecho o la garganta y sibilancias, congestión nasal.**

**CONDICION DE VENTA:  
Con formula facultativa**

**NORMA FARMACOLÓGICA:  
3.0.0.0.N10**

### **3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

#### **3.3.1 NORAVER® NTF JARABE**

Expediente : 19935833  
Radicado : 20181125261  
Fecha : 22/06/2018  
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS  
QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:  
Cada 100 mL de jarabe contiene 0.08 g de Bromhexina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:  
Mucolítico y expectorante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. adminístrese con precaución en pacientes con ulcera gástrica.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la dosificación para el principio activo en mención, puesto que existen diferencias entre la dosificación mencionada para el grupo etario de 6 años y de 6 a 12 años dado que en el Acta No. 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.8., menciona que la dosis para un niño de 6 años es de 5 mL 3 veces al día y 2,5 mL 3 veces al día pero en Acta No. 09 de 2014 numeral 3.1.9.1. indica que para Niños de 6 a 12 años es 5 mL.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación de la posología para el producto de la referencia como se menciona a continuación:**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Nueva Dosificación

### Posología y administración

#### Jarabe 8 mg/5 mL:

**Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día**

**Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día**

**El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.**

#### Jarabe 4 mg/5 mL

**Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día**

**Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día**

**Niños de 2 a 5 años: 2,5 mL 3 veces al día**

**Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.**

### Consideraciones generales

**Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.**

**El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.**

**Los pacientes tratados con deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.**

**En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.**

### 3.3.2 BRONTOL 0.08% JARABE

Expediente : 19934568

Radicado : 20181160431

Fecha : 10/08/2018

Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS  
QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

#### Composición:

Cada 100 mL de jarabe contiene 80.00000 mg de Bromhexina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

#### Indicaciones:

Mucolítico

#### Contraindicaciones:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera gástrica. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y choque anafiláctico.

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora

- Aclarar la dosificación para el principio activo en mención, puesto que existen diferencias entre la dosificación mencionada para el grupo etario de 6 años y de 6 a 12 años dado que en el Acta No. 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.8., menciona que la dosis para un niño de 6 años es de 5 mL 3 veces al día y 2,5 mL 3 veces al día, pero en Acta No. 09 de 2014 numeral 3.1.9.1. indica que para Niños de 6 a 12 años es 5 mL.
- Adicionalmente, el interesado solicita aclarar si la frase que aparece en la etiqueta “Mucolítico Fluidifica las secreciones bronquiales” desde los términos médicos la consideran apropiada o no.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación de la posología para el producto de la referencia como se menciona a continuación:

#### Nueva Dosificación

#### Posología y administración

##### Jarabe 8 mg/5 mL:

**Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día**

**Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día**

**El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.**

##### Jarabe 4 mg/5 mL

**Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día**

**Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día**

**Niños de 2 a 5 años: 2,5 mL 3 veces al día**

**Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.**

#### Consideraciones generales

**Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.**

**El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.**

**Los pacientes tratados con deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.**

**En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.**

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Se requiere al interesado ajustar la frase en la etiqueta "Mucolítico Fluidifica las secreciones bronquiales", de acuerdo con lo conceptuado en Acta N° 01 DE 2010 SEMPB numeral 2.1.9.5. en cuanto a la leyenda exhibida en la cara principal de estuche y etiqueta "Estimula la expectoración".

### 3.3.3 BISOLVON® PARA NIÑOS

Expediente : 35271  
Radicado : 20181232247  
Fecha : 13/11/2018  
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:

Cada 100 mL de jarabe contiene 0.08 g de Bromhexina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Mucolítico y expectorante. "puede ser administrado a personas hipertensas".

Contraindicaciones:

Bisolvon® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación de la posología para el producto de la referencia como se menciona a continuación:

#### Nueva Dosificación

##### Posología y administración

##### Jarabe 8 mg/5 mL:

Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

##### Jarabe 4 mg/5 mL

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 2 a 5 años: 2,5 mL 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

##### Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.

Los pacientes tratados con deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.

### 3.3.4 CANNACTI

Radicado : 20201098103  
Fecha : 04/06/2020  
Interesado : ARUNA ASESORES

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se corrija el Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3 de la SEM en el sentido de incluir el interesado correcto del trámite con radicado No. 20191153321 asociado al expediente No. 20167793.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos aclara el Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.3 en el sentido de indicar que el interesado del trámite con radicado No. 20191153321 es Blueberries S.A.S. por lo tanto queda de la siguiente manera:

#### 3.1.4.3. CANNACTI

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

### 3.3.5 SILDENAFIL

Radicado : 20221185323  
Fecha : 18/08/2022  
Interesado : MORENO ADVISORS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la información de la Norma farmacológica aprobada para sildenafil solución oral con registro sanitario INVIMA 2022M-0010913-R1 el cual no se encuentra listado de Normas Farmacológicas.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos aclara al interesado que el registro citado fue otorgado considerando los conceptos de las actas la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en las actas 17 de 2009 numeral 2.1.9.1 y 38 de 2009 numeral 2.5.13. las cuales indican para el producto:

**Composición:** Cada 100 mL de solución oral contiene 1,838 g de sildenafil base (cada dosis en spray equivale a 12.5 mg sildenafil base / por dosis 0.68 ml).

Forma farmacéutica: Solución oral (spray)

Para el producto con la composición y forma farmacéutica descritas le corresponde la Norma Farmacológica 7.9.0.0.N40

Lo anterior debe verse reflejado en la próxima publicación de las Normas Farmacológicas.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
G04BE03	SILDENAFILO	SOLUCIÓN ORAL PARA ADMINISTRAR POR SPRAY	12.5 mg / aplicación

### 3.3.6 INDICACIÓN USO ANALGÉSICOS OPIOIDES

Radicado : 20221219350

Fecha : 22/09/2022

Interesado : Cámara de la Industria Farmacéutica Asociación Nacional de Empresarios de Colombia – ANDI / AFIDRO / ASINFAR

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la revisión bibliográfica solicitando mantener la indicación actualmente aprobada para las moléculas opioides en Colombia teniendo en cuenta los argumentos e información allegada mediante radicado No. 20221219350.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado propone mantener la indicación de los medicamentos que contienen opioides solos o asociados en el “*alivio del dolor moderado a severo*” en lugar de lo conceptuado por la Sala en el llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No. 10 del 2021, numeral 3.4.3 en el que recomienda que las indicaciones sean “... *para la asociación analgésicos opioides + analgésicos no opioides es “alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa”,* y la indicación para medicamentos que contengan analgésicos opioides, como único componente es “*Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico*”. Argumenta que esta recomendación “...*crearía un vacío terapéutico y generaría inequidad y dificultad para el manejo de una enfermedad específica...*”, presenta información sobre la importancia del manejo del dolor y la disponibilidad de opioides y señala la existencia de algunas guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico. Sin embargo, la Sala encuentra que tanto las guías de práctica clínica como la evidencia clínica disponible concluyen que comparados con placebo, los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en tratamientos cortos producen una disminución estadísticamente significativa del dolor, pero cuya relevancia clínica es incierta y se incrementa el riesgo de reacciones adversas entre ellas el abuso; las propias guías señalan que sus recomendaciones están soportadas en evidencia de muy baja o baja calidad; además, la evidencia clínica sugiere que el efecto de los opioides no es superior al uso de analgésicos no opioides en esta indicación. Con base en lo anterior, la Sala ratifica su concepto en el sentido de que no existe evidencia clínica con bajo riesgo de sesgo para establecer un balance beneficio- riesgo favorable para recomendar el uso de

Acta No. 11 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

opioides para el alivio del dolor crónico no oncológico, y por consiguiente, recomienda el cierre del llamado a revisión de oficio, concepto que aplica para todos los productos que tengan en su composición la asociación de analgésicos opioides con analgésicos no opioides o analgésicos opioides como único componente.

### 3.3.7 RANITIDINA

Radicado : 20233004678 \_ 20233005451

Fecha : 01/06/2023

Interesado : DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS - INVIMA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la seguridad de los productos con Ranitidina y la presencia NDMA en ellos, con el fin de tomar medidas sobre los registros sanitarios bien si estos deben ser suspendidos, cancelados por cuanto están ventajosamente sustituidos o por si el contrario debe mantenerse y esperar hasta la presentación de información por parte de los titulares de la seguridad de estos.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se trata de una solicitud bajo radicado 20233005451 en la que se solicita concepto sobre la seguridad de los productos que contienen ranitidina y la presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA) en ellos e informa sobre las medidas sanitarias de retiro tomadas por agencias reguladoras de referencia e Invima, medidas que no han sido modificadas. Adicionalmente, se informa a la Sala que *“A la fecha ningún titular ha presentado los análisis de riesgo y su estrategia de control para la presencia de NDMA en el producto y garantizar así que el producto es seguro”*.

La Sala considera que el balance beneficio-riesgo del principio activo ranitidina no se ha modificado en esencia desde su introducción al mercado, que la presencia de NDMA por encima de los niveles aceptados o permitidos en la farmacopea es un asunto de calidad que debe ser evaluado en la instancia correspondiente y que el cumplimiento de las medidas sanitarias promulgadas en la alerta No. 149-2019 y 110-2020 por Invima deben ser garantizadas por las instancias correspondientes en los términos de dichas alertas.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda mantener las medidas sanitarias expedidas en las alertas No. 149-2019 y 110-2020, hasta tanto no se aclare el real riesgo de la presencia de NDMA en los medicamentos que contienen ranitidina y se definan clara y suficientemente estrategias efectivas para la gestión y mitigación de este riesgo por parte de los titulares interesado en comercializar este tipo de productos.

Siendo las 16:00 del día 13 de julio de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 11 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

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

---

**HUGO ARMANDO BADILLO**  
**ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual