

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 17 DE 2023**

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 20 DE OCTUBRE DE 2023**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión extraordinaria 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. 16 de 2023 SEM

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.5.1 CALQUENCE® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20240895  
Radicado : 20221252017  
Fecha : 01/12/2022  
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

#### Composición:

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

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

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

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias

##### Hemorragia

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

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

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

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

##### Infecciones

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Citopenias

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

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

#### Segundas neoplasias malignas primarias

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

#### Fibrilación auricular

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

#### Reacciones adversas

#### Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

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

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

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

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

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron monoterapia con CALQUENCE como tratamiento para

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neoplasias malignas hematológicas. La mediana de duración del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 24.6 meses.

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

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

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones <sup>†</sup>	Muy común (34.1%)	-
	Sarpullido <sup>†</sup>	Muy común (20.3%)	0.6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/hematoma <sup>†</sup>	Muy común (12.6%)	1.8%

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

† Incluye término ADR múltiple

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

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

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

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

#### Interacciones

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

#### Inhibidores de CYP3A

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

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

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

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Inductores CYP3A

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

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

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

## Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiácidos).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por CALQUENCE

## Sustratos CYP3A

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

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

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

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

## Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

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

## Poblaciones Especiales

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



#### Ancianos

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

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Calquence en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes y de  $\geq$  65 años o menos.

Vía de administración: oral

#### Dosificación y grupo etario

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

#### Posología

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

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

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

#### Dosis olvidada

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

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

#### Ajustes de dosis

#### Reacciones adversas

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

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

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas\*

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A

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

#### Método de administración

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

#### Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos ( $\geq 65$  años)

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

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Enfermedad cardíaca grave

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

Pediátricos y Adolescentes

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

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inseto Versión Doc ID-004988616 V1.o allegado mediante radicado No. 20221252017
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2022 allegado mediante radicado No. 20221252017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica, tableta recubierta, para el principio activo acalabrutinib incluido en Normas Farmacológicas en forma de cápsula dura. Como soporte allega dos estudios (NCT04768985 y NCT04488016) de bioequivalencia en los que se demuestra bioequivalencia, con menor variabilidad cuando el medicamento se administra en forma de tableta concomitantemente con las comidas o con el uso de inhibidores de bomba de protones. Por lo anterior, la Sala recomienda precisar las indicaciones así:

- **Indicaciones:**
  - Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
  - Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

La Sala recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica para producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:**

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

**Forma farmacéutica: tableta recubierta**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Indicaciones:

- Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
- Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias

##### Hemorragia

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

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

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

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

##### Infecciones

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

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

### Reactivación vírica

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

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

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

### Citopenias

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

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

### Segundas neoplasias malignas primarias

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

## Fibrilación auricular

En pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia, se produjo fibrilación/aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes, riesgo que también está presente en combinación con obinutuzumab. Vigile los síntomas de fibrilación o aleteo auricular (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) y obtenga un ECG según corresponda. A los pacientes que presenten fibrilación auricular durante el tratamiento con Acalabrutinib (Calquence®), se les debe realizar una evaluación minuciosa del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se debe considerar un tratamiento estrictamente controlado con anticoagulantes y opciones de tratamiento alternativas a Acalabrutinib (Calquence®).

## Reacciones adversas

### Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

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

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

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

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

### Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

**†Incluye término ADR múltiple**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

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

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

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

#### Interacciones

**Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib**

#### Inhibidores de CYP3A

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

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

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

**Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib**

#### Inductores CYP3A

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

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

### Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiácidos).

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

### Sustratos CYP3A

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

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

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

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

### Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

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

### Poblaciones Especiales

#### Ancianos

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Acalabrutinib (Calquence®) en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes y de  $\geq 65$  años o menos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

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

Posología

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

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

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

Dosis olvidada

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

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

Ajustes de dosis

Reacciones adversas

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

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas\***

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

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

**Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A**

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

### Método de administración

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

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Ancianos (≥ 65 años)

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

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de **Acalabrutinib (Calquence®)** en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal.

#### Insuficiencia hepática

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Enfermedad cardíaca grave

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

### Pediátricos y Adolescentes

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

### Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 CAMPTOSAR® 100 MG / 5 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 207609  
Radicado : 20211225150 / 20231010492  
Fecha : 24/01/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S.

### Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene irinotecan clorhidrato trihidrato 20 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

### Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de quimioterapia previa basada en 5-fluoracilo. Por lo tanto, la población para la cual se indica camptosar es aquella que no responde al tratamiento antes citado. Tratamiento de primera línea en el cáncer colo-rectal metastásico, en terapia combinada con sfv y leucovorin. Útil en el tratamiento de: cáncer de las células no pequeñas del pulmón, cáncer del cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer gástrico inoperable o recurrente, cáncer de esófago, cáncer de seno inoperable o recurrente, carcinoma de células escamosas de la piel, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de páncreas, glioma, manejo por oncólogos.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto insuficiencia hepática, renal, niños embarazo y lactancia, puede inducir dos tipos de diarrea temprana y tardía.

Acta No. 17 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. 2022008066 emitido mediante Acta No. 06 de 2022 SEM numeral 3.1.9.4. 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 basados en CDSv16.0 de 28 de Junio de 2021 v1.0 allegado mediante radicado 20211225150
- Información para prescribir basados en CDSv16.0 de 28 de Junio de 2021 v1.0 20211225150

#### Nueva dosificación

Todas las dosis de Irinotecan se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos.

#### Regímenes de Dosificación como Agente Único

Los regímenes de dosis única se han estudiado extensamente para el cáncer colorrectal metastático. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados (Ver la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

#### Dosis Inicial

**Régimen de Dosificación Semanal.** La dosis inicial recomendada de Irinotecan como agente único, es 125 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (p. ej., 100 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 2 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan, es 250 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 3 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan para el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, es 350 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

#### Poblaciones Especiales

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

En los pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

**Tabla 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Régimen Semanal como Agente Único.**

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Concentración de ALT/AST Sérica	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	60
3,1-5,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	50
<1,5 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	60
1,5-5,0 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	40

**Tabla 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Régimen Una Vez-Cada-3-Semanas como Agente Único**

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La seguridad y la farmacocinética del irinotecan administrado una vez-cada-3-semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

### Pacientes con la Función Renal Deteriorada

No se han efectuado estudios en esta población (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales). Por lo tanto, se debe tomar precauciones en pacientes con función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecan en pacientes en diálisis.

### Regímenes de Dosificación como Agente de Combinación

#### Dosis Inicial

Irinotecan en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en un régimen de cada 2 semanas. El uso del Irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después de irinotecan y 5-FU se deberá administrar inmediatamente después de recibida la leucovorina. Los regímenes actualmente recomendados son los siguientes:

- Régimen 1 (Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV): Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo y 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina en bolo.
- Régimen 2 (Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV): La dosis de inicio recomendada es 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo, 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión y 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina

Se pueden considerar dosis iniciales menores de Irinotecan (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (por ej., 400 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad,

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecan en Combinación con Cisplatino. El irinotecan ha sido estudiado en combinación con cisplatino, para el cáncer pulmonar de célula no-pequeña y de célula pequeña, cáncer cervical, cáncer gástrico y cáncer esofágico. Este régimen se puede usar en pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (Ver la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

La dosis inicial recomendada es 65 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan y 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Se puede considerar una dosis menor de Irinotecan (por ej., 50 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2 semanas.

Irinotecan en combinación con Cetuximab. Para la posología y el método de administración dirigirse a la información completa de prescripción acerca del Cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan que se venía administrando en los últimos ciclos del régimen previo conteniendo Irinotecan. Irinotecan no debe ser administrado antes de una hora luego de la finalización de la infusión de Cetuximab. Irinotecan en combinación con Bevacizumab. Para la posología y el método de administración referirse a la información completa de prescripción para Bevacizumab. Bevacizumab está recomendado en combinación con Irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5- FU (500 mg/m<sup>2</sup>) / Ácido Folínico (20 mg/ m<sup>2</sup>), administrándolo una vez a la semana durante 4 semanas cada 6 semanas.

Irinotecan en Combinación con Capecitabina. Para la posología y el método de administración, ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas y la información para prescribir de capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan a una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas.

#### Duración del Tratamiento

Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de Irinotecan se puede continuar indefinidamente en los pacientes que logren una respuesta tumoral o en aquellos cuyo cáncer permanezca estable. Los pacientes se deben monitorear cuidadosamente para determinar toxicidad y se les debe suspender la terapia si se produce una toxicidad inaceptable, que no responda a la modificación de la dosis y a la atención médica de soporte rutinaria.

#### Recomendaciones para las Modificaciones de las Dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 3. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del Irinotecan se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para el Irinotecan, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del Irinotecan y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia están descritas en la Tabla 6.

Las recomendaciones acerca de las modificaciones de las dosis de Cetuximab, cuando se administra en combinación con Irinotecan, se deben realizar según la información completa de prescripción para Cetuximab.

Dirigirse al manual de prescripción de Bevacizumab para las modificaciones de dosis de este medicamento cuando es administrado en combinación con Irinotecan/5FU/AF.

Combinado con capecitabina en pacientes de 65 años o más de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día tal como se establece en la información para prescribir completa de capecitabina. Ver también las recomendaciones para modificaciones de la dosis en regímenes de combinación que se suministran en la información para prescribir completa de capecitabina.

Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

**Tabla 3. Modificaciones de las dosis recomendadas para los regimenes de Agente Único**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Toxicidad Grado NCP (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia		Al Inicio de Cada Ciclo de Terapia Subsiguiente (Después de una Recuperación Adecuada), Comparándola con la Dosis Inicial del Ciclo Anterior*	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez cada 2 o 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis		$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a 1.999/ $\text{mm}^3$ ) 2 (1.000 a 1.499/ $\text{mm}^3$ ) 3 (500 a 999/ $\text{mm}^3$ ) 4 (<500/ $\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se haya resuelto		$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.			
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> )	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades no-hematológicas <sup>d</sup> 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

\* Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) *siglas en inglés*

<sup>c</sup> Pretratamiento

<sup>d</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 4. Modificaciones de las Dosis recomendadas para los regímenes de combinación de Irinotecan/5-Fluorouracilo/Leucovorina**

Los pacientes deben volver a su función intestinal pretratamiento, sin requerimiento de medicación antidiarreica por lo menos durante 24 horas, antes de la administración de siguiente quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/mm^3$  el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/mm^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el Irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos de Tratamiento Subsiguientes
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neutropenia</b>		
1 (1500 a 1999/mm <sup>3</sup> )	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>
2 (1000 a 1499/mm <sup>3</sup> )	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis, luego ↓ 1 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de tratamiento subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.	
<b>Diarrea</b>		
1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>e</sup> )	Retrasar la dosis hasta retorno a línea-base, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	↓ 1 nivel de dosis
4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea-base	↓ 2 niveles de dosis
<b>Otras toxicidades no-hematológicas<sup>f</sup></b>		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 1$	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 2 niveles de dosis
	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>

<sup>a</sup> La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m<sup>2</sup> (sin ajustes).

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>c</sup> Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

<sup>d</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25 mg/m<sup>2</sup>; 5-Fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100 mg/m<sup>2</sup>

<sup>e</sup> Pre-tratamiento

<sup>f</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

<sup>g</sup> Para mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el irinotecan.

**Tabla 5. Modificaciones de las dosis al comenzar un nuevo Ciclo de un Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>)  
Basadas en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , y el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
Grado 0, 1, 2, o 3	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>NO- HEMATOLÓGICA</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina sérica</b>		
< 1.5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2.0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, \*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida igual que en la versión 2 del CTC: temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ .



**Tabla 6. Modificaciones de las Dosis durante un Ciclo del Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>) Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>Hematológica</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>No- Hematológica</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina Sérica</b>		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Otras Toxicidades no- Hematológicas</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 o 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: temperatura ≥ 38,5°C, concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

### Nuevas contraindicaciones

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y / u obstrucción intestinal.
- Lactancia.
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- Falla severa de la médula ósea.
- Estado de desempeño de la OMS > 2.
- Uso concomitante con hierba de San Juan.
- Vacunas vivas atenuadas.

El Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes.

Coadministración de Irinotecan con antifúngicos tipo azoles.

Nuevas precauciones o advertencias

Administración.

El Irinotecan solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones solo es posible, cuando se puede acceder fácilmente

al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El Irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, después de haber sopesado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus de desempeño de la OMS = 2.
- En raras circunstancias donde se considere improbable que los pacientes cumplan las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

Síntomas colinérgicos.

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan. Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del Irinotecan están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de Irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Extravasación.

Aunque el Irinotecan no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Hepáticas.

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionadas con el Irinotecan.

### Hematológicas.

Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia sería poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4.

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por sepsis después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico. Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1.000/mm<sup>3</sup>, se debe suspender temporalmente la terapia con Irinotecan. La dosis de Irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa.

### Pacientes con Actividad Reducida de UGT1A1.

La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasas y ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente el SN-38 se somete a conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la cual es codificada por el gen UGT1A1. El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que conlleva a capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del activador conocida como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como por ejemplo el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se han asociado con la reducción de la actividad enzimática y el aumento en la exposición sistémica a SN-38. Se han observado mayores concentraciones plasmáticas de SN-38 en individuos que son homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (llamado también genotipo UGT1A1 7/7) con respecto a los pacientes que tienen uno o dos alelos naturales.

Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1\*6.

Los pacientes con variantes UGT1A1\*28 o \*6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes homocigotos. Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos \*28 y \*6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.

La reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes no se ha establecido y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la genotipificación de UGT1A1\*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1\*6 en asiáticos orientales y UGT1A1\*28 y \*6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.

Reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las Infecciones.

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos a causa de tratamiento agentes quimioterapéuticos tales como el Irinotecan, puede generar infecciones graves o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que estén recibiendo Irinotecan. Se puede administrar vacunas muertas o inactivas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

Diarrea tardía.

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de ocho horas de la administración del Irinotecan) puede ser prolongada, causar deshidratación y desequilibrio electrolítico y poner en peligro la vida -. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada tres semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> y que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con  $\geq 65$  años, que los pacientes de  $< 65$  años. Sin embargo, los pacientes  $\geq 65$  años se deben controlar de cerca debido al mayor riesgo de diarrea tardía observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con Loperamida, al presentarse el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomendado para la loperamida es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal.

Los pacientes no se deben tratar con Irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Nausea y Vómito.

El Irinotecan es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del Irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómito asociado a diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas.

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renales.

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deshidratación relacionada con náuseas, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

#### Respiratorias.

Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecan en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no-maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y después del tratamiento con Irinotecan.

Otros. Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátrica.

La eficacia del Irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. El 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal).

##### Geriátrica.

Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Insuficiencia Hepática.

Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y antes de cada ciclo. La monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos debe realizarse en pacientes con bilirrubina que varía entre 1,5 y 3 veces el LSN debido a la disminución del aclaramiento de irinotecán y por lo tanto, se aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Para pacientes con bilirrubina > 3 veces el LSN).

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del Irinotecan está disminuida y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del Irinotecan en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez-cada-3- semanas, no se ha establecido. La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

### Radioterapia.

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del Irinotecan. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

### Estatus de desempeño.

Los pacientes con un estatus de desempeño pobre tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el Irinotecan. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, siglas en inglés), dependiendo del régimen utilizado. Los pacientes con estatus de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir Irinotecan. Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estatus de desempeño de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea base.

### Cáncer gástrico.

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con Irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor.

### Nuevas reacciones adversas

#### Estudios Clínicos

La información de reacciones adversas del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue recolectada y analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes



se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las observadas para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad del Irinotecan sea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son las que eran de esperar del cetuximab (como la erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, debe consultar también la información completa para prescribir del cetuximab.

Hipertensión Grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de Bevacizumab a bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Adicionalmente con este régimen hubo un leve aumento en los eventos adversos Grado 3/4 de diarrea y leucopenia relacionados con la quimioterapia, comparado con los pacientes que recibieron únicamente bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Para conocer otra información sobre eventos adversos relacionados con la combinación con Bevacizumab, dirigirse a la información completa de prescripción de Bevacizumab.

Las reacciones adversas debidas al medicamento reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan con capecitabina adicionales a las observadas con la monoterapia con capecitabina o a las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia con capecitabina incluyen:  
Muy comunes, todos los grados: Trombosis/embolia

Comunes, todos los grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia febril

Para información completa sobre reacciones adversas de la capecitabina, ver la información para prescribir completa de capecitabina.

Las reacciones adversas Grado 3 y Grado 4 producidas por el medicamento reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionales a las observadas con la monoterapia de capecitabina o las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluyen:

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto

Para información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina y el bevacizumab, ver la información para prescribir completa respectiva para capecitabina y para bevacizumab.

Estudios Clínicos del Régimen de 100 a 125-mg/m<sup>2</sup> Semanales de Agente Único

El régimen de dosificación semanal del irinotecan, se evaluó en tres estudios clínicos en 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto, que había recurrido o progresado después de la terapia con 5-FU. Cinco muertes (1,6%) fueron consideradas potencialmente

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionadas con el medicamento. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecan. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia grado NCI 4 y fiebre grado NCI 2 o mayor; estos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el medicamento fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, se realizaron ajustes en las dosis de irinotecan con base en la tolerabilidad individual del paciente. Las razones más comunes para disminuir la dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con irinotecan, debido a eventos adversos.

#### Estudios Clínicos del Régimen 300- a 350-mg/m<sup>2</sup> Una Vez-Cada-3-Semanas de Agente Único

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastático, cuya enfermedad había progresado después de terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecan en dos estudios que comprendieron la administración del fármaco una vez cada tres semanas. Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecan, ocurrieron en por lo menos 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y 8% de los pacientes tratados con irinotecan interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

#### Listado de Eventos Adversos

Los eventos adversos relacionados con el medicamento (grados NCI 1-4) a juicio del investigador, que se reportaron en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los tres estudios del régimen de dosificación semanal, están listados por sistema corporal, en orden descendente de frecuencia, en la Tabla 7.

**Tabla 7. Eventos Adversos Relacionados con el medicamento Grado 1 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, anemia, neutropenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución del peso, deshidratación
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia
<b>Trastornos Vasculares:</b>	Eventos tromboembólicos*

\* Incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto miocárdico, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Los eventos adversos grado NCI 3 o 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes semanal y una vez-cada-3-semanas (N=620), están listados en las Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10.

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, neutropenia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Infección
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Anemia, trombocitopenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre, dolor
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Deshidratación, hipovolemia
<b>Trastornos hepato biliares:</b>	Bilirrubinemia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</b>	Disnea
<b>Investigaciones:</b>	Creatinina aumentada

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Sepsis
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Trastorno rectal, moniliasis GI
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Escalofríos, malestar general
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Erupción, signos cutáneos
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Marcha anormal, confusión, cefalea
<b>Trastornos cardíacos:</b>	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	Infección del tracto urinario
<b>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:</b>	Dolor de mama
<b>Investigaciones:</b>	Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adversos adicionales relacionados con la droga, también fueron reportados en estudios clínicos del irinotecan, pero no cumplen con los criterios definidos anteriormente, ya sea de evento adverso relacionado con la droga observado en >10% de los pacientes grado NCI 1-4 del o grado 3 ó 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon.

#### Vigilancia Poscomercialización

##### Trastornos cardíacos

Se han observado eventos miocárdicos luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad cardíaca preexistente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que han recibido quimioterapia citotóxica previa (Véase también la Tabla 7, eventos tromboembólicos).

##### Trastornos gastrointestinales:

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa. En algunos casos, la colitis se vio complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se reportaron casos raros de perforación intestinal.

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o enzimas pancreáticas elevadas asintomáticamente.

##### Hipovolemia

Han ocurrido casos raros de insuficiencia renal y deterioro renal agudo, generalmente en pacientes que se infectaron y/o tuvieron depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales severas.

Han ocurrido casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito, o sepsis.

Infecciones e infestaciones.

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia.

Trastornos del sistema nervioso

Se han reportado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.

La enfermedad pulmonar intersticial, manifestada como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con Irinotecan. Se han reportado efectos tempranos, tal como disnea. También se ha reportado hipo.

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito. Raras veces se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas (o sea., AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Nuevas interacciones

Inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1

El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se metabolizan a través del citocromo humano P450 3A4 isoenzima (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La administración concomitante de irinotecan con inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1 puede dar lugar a una mayor exposición sistémica a irinotecan y su metabolito activo SN-38. Los médicos deben tener esto en cuenta cuando se administre irinotecan con estos fármacos.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La administración conjunta de Irinotecan con antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), inhibidores conocidos del CYP3A4, está contraindicada porque esto puede conducir a un aumento en la exposición relativa al metabolito activo SN-38 y, por lo tanto, posiblemente a una mayor toxicidad. En pacientes que recibieron IRINOTECAN y ketoconazol de manera concomitante, la exposición a SN-38 aumentó en aproximadamente un 110%. Los pacientes deben suspender el ketoconazol al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecan. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir Irinotecan, ya que este producto contiene sorbitol.

#### Ketoconazol

La eliminación de irinotecán se reduce en gran medida en pacientes que reciben ketoconazol concomitante, lo que lleva a una mayor exposición a SN-38. El ketoconazol debe suspenderse al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con irinotecan.

#### Sulfato de Atazanavir

La administración concomitante de sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1 tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta al administrar estos medicamentos.

#### Inductores del CYP3A4

##### Anticonvulsivantes:

La administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína), resulta en una exposición reducida al metabolito activo SN-38. En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el inicio de o la sustitución por anticonvulsivantes no-inductores, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con Irinotecan.

##### Hierba de San Juan (St. John's Wort, Hypericum perforatum):

La exposición al metabolito activo SN-38, está reducida en pacientes que reciben concomitantemente la Hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no se debe administrar durante el tratamiento con el mismo.

#### Otras interacciones

##### Agentes Bloqueadores Neuromusculares.

No se puede excluir interacción entre el Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Los fármacos con actividad anticolinesterasa, pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y se puede ver antagonizado el bloqueo neuromuscular de los fármacos no-despolarizantes.

##### Agentes Antineoplásicos.

Cabe esperar que los efectos adversos del Irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil de efectos adversos similar.

Dexametasona.

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes recibiendo Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia o evidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del Irinotecan. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglucemia en algunos pacientes.

Laxantes.

Se espera que el uso de laxantes durante la terapia empeore la incidencia o la severidad de la diarrea.

Diuréticos.

El Irinotecan puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspenda los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y durante los periodos de vómito y diarrea activos.

Bevacizumab.

Los resultados de un ensayo de interacción medicamentosa dedicado demostraron que no existe ningún efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2022, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que no presenta información clínica actualizada con bajo riesgo de sesgo para soportar las indicaciones requeridas en el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta 22 de 2020 SEM Numeral 3.4.2; sin embargo, la Sala tiene conocimiento del amplio uso de irinotecan en otros cánceres diferentes al colorrectal y en consecuencia, recomienda mantener abierto el llamado a revisión de oficio para precisar sus indicaciones.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Nueva dosificación**

**Todas las dosis de Irinotecan se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos.**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Regímenes de Dosificación como Agente Único

Los regímenes de dosis única se han estudiado extensamente para el cáncer colorrectal metastático. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados.

#### Dosis Inicial

**Régimen de Dosificación Semanal.** La dosis inicial recomendada de Irinotecan como agente único, es 125 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (p. ej., 100 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 2 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan, es 250 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados.

**Régimen de Dosificación Una Vez Cada 3 Semanas.** La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan para el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, es 350 mg/m<sup>2</sup>. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m<sup>2</sup>), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

En los pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

Tabla 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: *Régimen Semanal como Agente Único.*

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Concentración de ALT/AST Sérica	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	60
3,1-5,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	50
<1,5 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	60
1,5-5,0 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	40

Tabla 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: *Régimen Una Vez-Cada-3-Semanas como Agente Único*

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Dosis Inicial, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La seguridad y la farmacocinética del irinotecan administrado una vez-cada-3-semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

### **Pacientes con la Función Renal Deteriorada**

No se han efectuado estudios en esta población (Ver la sección Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales). Por lo tanto, se debe tomar precauciones en pacientes con función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecan en pacientes en diálisis.

### **Regímenes de Dosificación como Agente de Combinación**

#### **Dosis Inicial**

Irinotecan en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en un régimen de cada 2 semanas. El uso del Irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después de irinotecan y 5-FU se deberá administrar inmediatamente después de recibida la leucovorina. Los regímenes actualmente recomendados son los siguientes:

- **Régimen 1 (Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV):** Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo y 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina en bolo.
- **Régimen 2 (Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV):** La dosis de inicio recomendada es 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo, 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión y 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina

Se pueden considerar dosis iniciales menores de Irinotecan (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (por ej., 400 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecan en combinación con Cetuximab. Para la posología y el método de administración dirigirse a la información completa de prescripción acerca del Cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan que se venía administrando en los últimos ciclos del régimen previo conteniendo Irinotecan. Irinotecan no debe ser administrado antes de una hora luego de la finalización de la infusión de Cetuximab. Irinotecan en combinación con Bevacizumab. Para la posología y el método de administración referirse a la información completa de prescripción para Bevacizumab. Bevacizumab está recomendado en combinación con Irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>) / Ácido Folínico (20 mg/m<sup>2</sup>), administrándolo una vez a la semana durante 4 semanas cada 6 semanas.

Irinotecan en Combinación con Capecitabina. Para la posología y el método de administración, ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas y la información para prescribir de capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan a una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas.

### **Duración del Tratamiento**

Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de Irinotecan se puede continuar indefinidamente en los pacientes que logren una respuesta tumoral o en aquellos cuyo cáncer permanezca estable. Los pacientes se deben monitorear cuidadosamente para determinar toxicidad y se les debe suspender la terapia si se produce una toxicidad inaceptable, que no responda a la modificación de la dosis y a la atención médica de soporte rutinaria.

### **Recomendaciones para las Modificaciones de las Dosis**

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 3. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del Irinotecan se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para el Irinotecan, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del Irinotecan y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia están descritas en la Tabla 6.

Las recomendaciones acerca de las modificaciones de las dosis de Cetuximab, cuando se administra en combinación con Irinotecan, se deben realizar según la información completa de prescripción para Cetuximab.

Dirigirse al manual de prescripción de Bevacizumab para las modificaciones de dosis de este medicamento cuando es administrado en combinación con Irinotecan/5FU/AF.

Combinado con capecitabina en pacientes de 65 años o más de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día tal como se establece en la información para prescribir completa de capecitabina. Ver también las recomendaciones para modificaciones de la dosis en regímenes de combinación que se suministran en la información para prescribir completa de capecitabina.

Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.



**Tabla 3. Modificaciones de las dosis recomendadas para los regimenes de Agente Único**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Toxicidad Grado NCP (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia		Al Inicio de Cada Ciclo de Terapia Subsiguiente (Después de una Recuperación Adecuada), Comparándola con la Dosis Inicial del Ciclo Anterior*	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez cada 2 o 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis		$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a 1.999/ $\text{mm}^3$ ) 2 (1.000 a 1.499/ $\text{mm}^3$ ) 3 (500 a 999/ $\text{mm}^3$ ) 4 (<500/ $\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se haya resuelto		$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.			
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> ) 4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx <sup>c</sup> )	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades no-hematológicas <sup>d</sup> 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

\* Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) *siglas en inglés*

<sup>c</sup> Pretratamiento

<sup>d</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 4. Modificaciones de las Dosis recomendadas para los regímenes de combinación de Irinotecan/5-Fluorouracilo/Leucovorina**

Los pacientes deben volver a su función intestinal pretratamiento, sin requerimiento de medicación antidiarreica por lo menos durante 24 horas, antes de la administración de siguiente quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el Irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos de Tratamiento Subsiguientes
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neutropenia</b>		
1 (1500 a 1999/ $\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>
2 (1000 a 1499/ $\text{mm}^3$ )	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/ $\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 1 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>
4 (< 500/ $\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de tratamiento subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.	
<b>Diarrea</b>		
1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>e</sup> )	Retrasar la dosis hasta retorno a línea-base, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	↓ 1 nivel de dosis
4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea-base	↓ 2 niveles de dosis
<b>Otras toxicidades no-hematológicas<sup>f</sup></b>		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 1$	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 2 niveles de dosis
	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el Irinotecan<sup>g</sup></i>

<sup>a</sup> La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20  $\text{mg}/\text{m}^2$  (sin ajustes).

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>c</sup> Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

<sup>d</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25  $\text{mg}/\text{m}^2$ ; 5-Fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100  $\text{mg}/\text{m}^2$

<sup>e</sup> Pre-tratamiento

<sup>f</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

<sup>g</sup> Para mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el irinotecan.

**Tabla 5. Modificaciones de las dosis al comenzar un nuevo Ciclo de un Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>)  
Basadas en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/mm^3$ , y el recuento de plaquetas se haya recuperado a  $\geq 100.000/mm^3$ , y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
Grado 0, 1, 2, o 3	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>NO- HEMATOLÓGICA</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina sérica</b>		
< 1.5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2.0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, \*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida igual que en la versión 2 del CTC: temperatura  $\geq 38,5^{\circ}C$  concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/L$ .

**Tabla 6. Modificaciones de las Dosis durante un Ciclo del Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>) Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>Hematológica</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>No- Hematológica</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina Sérica</b>		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Otras Toxicidades no- Hematológicas</b>		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 o 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: temperatura ≥ 38,5°C, concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

### Nuevas contraindicaciones

- **Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y / u obstrucción intestinal.**
- **Lactancia.**
- **Bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Falla severa de la médula ósea.**
- **Estado de desempeño de la OMS > 2.**
- **Uso concomitante con hierba de San Juan.**
- **Vacunas vivas atenuadas.**

**El Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes.**

**Coadministración de Irinotecan con antifúngicos tipo azoles.**

**Nuevas precauciones o advertencias**

#### **Administración.**

**El Irinotecan solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones solo es posible, cuando se puede acceder fácilmente al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.**

**El Irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, después de haber sopesado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:**

- **En pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus de desempeño de la OMS = 2.**
- **En raras circunstancias donde se considere improbable que los pacientes cumplan las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.**

**Síntomas colinérgicos.**

**Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan. Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del Irinotecan están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de Irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.**

**Extravasación.**



Aunque el Irinotecan no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

#### Hepáticas.

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionadas con el Irinotecan.

#### Hematológicas.

Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4.

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por sepsis después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico. Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1.000/mm<sup>3</sup>, se debe suspender temporalmente la terapia con Irinotecan. La dosis de Irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa.

#### Pacientes con Actividad Reducida de UGT1A1.

La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasas y ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente el SN-38 se somete a conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la cual es codificada por el gen UGT1A1. El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que conlleva a capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del activador conocida como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como por ejemplo el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se han asociado con la reducción de la actividad enzimática y el aumento en la exposición sistémica a SN-38. Se han observado mayores concentraciones plasmáticas de SN-38 en individuos que son homocigóticos para el alelo

**UGT1A1\*28 (llamado también genotipo UGT1A1 7/7) con respecto a los pacientes que tienen uno o dos alelos naturales.**

**Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1\*6.**

**Los pacientes con variantes UGT1A1\*28 o \*6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes homocigotos. Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos \*28 y \*6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.**

**La reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes no se ha establecido y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.**

**Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la genotipificación de UGT1A1\*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1\*6 en asiáticos orientales y UGT1A1\*28 y \*6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.  
Reacciones de hipersensibilidad.**

**Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.**

**Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las Infecciones.**

**La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos a causa de tratamiento agentes quimioterapéuticos tales como el Irinotecan, puede generar infecciones graves o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que estén recibiendo Irinotecan. Se puede administrar vacunas muertas o inactivas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.**

**Diarrea tardía.**

**La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de ocho horas de la administración del Irinotecan) puede ser prolongada, causar deshidratación y desequilibrio electrolítico y poner en peligro la vida -. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada tres semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> y que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con ≥65 años, que los pacientes de <65 años. Sin embargo, los pacientes ≥ 65**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

años se deben controlar de cerca debido al mayor riesgo de diarrea tardía observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con Loperamida, al presentarse el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso.

**Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal.**

Los pacientes no se deben tratar con Irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

**Nausea y Vómito.**

El Irinotecan es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del Irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los

pacientes con vómito asociado a diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

#### Neurológicas.

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

#### Renales.

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con náuseas, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

#### Respiratorias.

Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecan en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no-maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y después del tratamiento con Irinotecan.

Otros. Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátrica.

La eficacia del Irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. El 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rabdomiosarcoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal).

#### **Geriátrica.**

Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

#### **Insuficiencia Hepática.**

Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y antes de cada ciclo. La monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos debe realizarse en pacientes con bilirrubina que varía entre 1,5 y 3 veces el LSN debido a la disminución del aclaramiento de irinotecán y por lo tanto, se aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Para pacientes con bilirrubina > 3 veces el LSN).

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del Irinotecan está disminuida y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del Irinotecan en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez-cada-3-semanas, no se ha establecido. La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

#### **Radioterapia.**

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del Irinotecan. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado.

#### **Estatus de desempeño.**

Los pacientes con un estatus de desempeño pobre tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el Irinotecan. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, siglas en inglés), dependiendo del régimen utilizado. Los pacientes con estatus de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir Irinotecan. Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estatus de desempeño de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea base.



### **Cáncer gástrico.**

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con Irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor.

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Estudios Clínicos**

La información de reacciones adversas del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue recolectada y analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las observadas para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad del Irinotecan sea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son las que eran de esperar del cetuximab (como la erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, debe consultar también la información completa para prescribir del cetuximab.

Hipertensión Grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de Bevacizumab a bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Adicionalmente con este régimen hubo un leve aumento en los eventos adversos Grado 3/4 de diarrea y leucopenia relacionados con la quimioterapia, comparado con los pacientes que recibieron únicamente bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Para conocer otra información sobre eventos adversos relacionados con la combinación con Bevacizumab, dirigirse a la información completa de prescripción de Bevacizumab.

Las reacciones adversas debidas al medicamento reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan con capecitabina adicionales a las observadas con la monoterapia con capecitabina o a las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia con capecitabina incluyen:

**Muy comunes, todos los grados: Trombosis/embolia**

**Comunes, todos los grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto**

**Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia febril**

**Para información completa sobre reacciones adversas de la capecitabina, ver la información para prescribir completa de capecitabina.**

**Las reacciones adversas Grado 3 y Grado 4 producidas por el medicamento reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionales a las observadas con la monoterapia de capecitabina o las**

observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluyen:

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto

Para información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina y el bevacizumab, ver la información para prescribir completa respectiva para capecitabina y para bevacizumab.

### Estudios Clínicos del Régimen de 100 a 125-mg/m<sup>2</sup> Semanales de Agente Único

El régimen de dosificación semanal del irinotecan, se evaluó en tres estudios clínicos en 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto, que había recurrido o progresado después de la terapia con 5-FU. Cinco muertes (1,6%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el medicamento. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecan. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia grado NCI 4 y fiebre grado NCI 2 o mayor; estos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el medicamento fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito. Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, se realizaron ajustes en las dosis de irinotecan con base en la tolerabilidad individual del paciente. Las razones más comunes para disminuir la dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con irinotecan, debido a eventos adversos.

### Estudios Clínicos del Régimen 300- a 350-mg/m<sup>2</sup> Una Vez-Cada-3-Semanas de Agente Único

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastático, cuya enfermedad había progresado después de terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecan en dos estudios que comprendieron la administración del fármaco una vez cada tres semanas. Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecan, ocurrieron en por lo menos 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y 8% de los pacientes tratados con irinotecan interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

### Listado de Eventos Adversos

Los eventos adversos relacionados con el medicamento (grados NCI 1-4) a juicio del investigador, que se reportaron en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los

tres estudios del régimen de dosificación semanal, están listados por sistema corporal, en orden descendente de frecuencia, en la Tabla 7.

**Tabla 7. Eventos Adversos Relacionados con el medicamento Grado 1 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, anemia, neutropenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución del peso, deshidratación
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia
<b>Trastornos Vasculares:</b>	Eventos tromboembólicos*

\* Incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto miocárdico, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Los eventos adversos grado NCI 3 o 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes semanal y una vez-cada-3-semanas (N=620), están listados en las Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10.

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Leucopenia, neutropenia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Alopecia

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Infección
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</b>	Anemia, trombocitopenia
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Astenia, fiebre, dolor
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Deshidratación, hipovolemia
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	Bilirrubinemia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</b>	Disnea
<b>Investigaciones:</b>	Creatinina aumentada

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	Sepsis
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b>	Trastorno rectal, moniliasis GI
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</b>	Escalofríos, malestar general
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	Disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Erupción, signos cutáneos
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Marcha anormal, confusión, cefalea
<b>Trastornos cardíacos:</b>	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	Infección del tracto urinario
<b>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:</b>	Dolor de mama
<b>Investigaciones:</b>	Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adversos adicionales relacionados con la droga, también fueron reportados en estudios clínicos del irinotecan, pero no cumplen con los criterios definidos anteriormente, ya sea de evento adverso relacionado con la droga observado en >10% de los pacientes grado NCI 1-4 del o grado 3 ó 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon.

### Vigilancia Poscomercialización

#### Trastornos cardíacos

Se han observado eventos miocárdicos luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad cardíaca preexistente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o que han recibido quimioterapia citotóxica previa (Véase también la Tabla 7, eventos tromboembólicos).

#### Trastornos gastrointestinales:

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa. En algunos casos, la colitis se vio complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se reportaron casos raros de perforación intestinal.

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o enzimas pancreáticas elevadas asintómicamente.

#### Hipovolemia

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Han ocurrido casos raros de insuficiencia renal y deterioro renal agudo, generalmente en pacientes que se infectaron y/o tuvieron depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales severas.

Han ocurrido casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito, o sepsis.

#### **Infecciones e infestaciones.**

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Se han reportado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de irinotecan.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.**

La enfermedad pulmonar intersticial, manifestada como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con Irinotecan. Se han reportado efectos tempranos, tal como disnea. También se ha reportado hipo.

#### **Investigaciones**

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito. Raras veces se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas (o sea., AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

#### **Nuevas interacciones**

##### **Inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1**

El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se metabolizan a través del citocromo humano P450 3A4 isoenzima (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La administración concomitante de irinotecan con inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1 puede dar lugar a una mayor exposición sistémica a irinotecan y su metabolito activo SN-38. Los médicos deben tener esto en cuenta cuando se administre irinotecan con estos fármacos.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La administración conjunta de Irinotecan con antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), inhibidores conocidos del CYP3A4, está contraindicada porque esto puede conducir a un aumento en la exposición relativa al metabolito activo SN-38 y, por lo tanto, posiblemente a una mayor toxicidad. En pacientes que recibieron IRINOTECAN y ketoconazol de manera concomitante, la exposición a SN-38 aumentó en aproximadamente un 110%. Los pacientes deben suspender el ketoconazol al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecan. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir Irinotecan, ya que este producto contiene sorbitol.

#### **Ketoconazol**

La eliminación de irinotecán se reduce en gran medida en pacientes que reciben ketoconazol concomitante, lo que lleva a una mayor exposición a SN-38. El ketoconazol debe suspenderse al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con irinotecan.

#### **Sulfato de Atazanavir**

La administración concomitante de sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1 tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta al administrar estos medicamentos.

#### **Inductores del CYP3A4**

##### **Anticonvulsivantes:**

La administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína), resulta en una exposición reducida al metabolito activo SN-38. En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el inicio de o la sustitución por anticonvulsivantes no-inductores, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con Irinotecan.

##### **Hierba de San Juan (St. John's Wort, Hypericum perforatum):**

La exposición al metabolito activo SN-38, está reducida en pacientes que reciben concomitantemente la Hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no se debe administrar durante el tratamiento con el mismo.

#### **Otras interacciones**

##### **Agentes Bloqueadores Neuromusculares.**

No se puede excluir interacción entre el Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Los fármacos con actividad anticolinesterasa, pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y se puede ver antagonizado el bloqueo neuromuscular de los fármacos no-despolarizantes.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Agentes Antineoplásicos.**

Cabe esperar que los efectos adversos del Irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil de efectos adversos similar.

### **Dexametasona.**

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes recibiendo Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia o evidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del Irinotecan. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglucemia en algunos pacientes.

### **Laxantes.**

Se espera que el uso de laxantes durante la terapia empeore la incidencia o la severidad de la diarrea.

### **Diuréticos.**

El Irinotecan puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspenda los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y durante los periodos de vómito y diarrea activos.

### **Bevacizumab.**

Los resultados de un ensayo de interacción medicamentosa dedicado demostraron que no existe ningún efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38.

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

#### **3.1.9.2 TAGRISSO® 40 MG TAGRISSO® 80 MG**

Expediente : 20135473 / 20118029  
Radicado : 20231010841 / 20231010859  
Fecha : 24/01/2023  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 47,7 mg equivalentes a osimertinib 40 mg
- Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 95,4 mg equivalentes a osimertinib 80 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- el tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (nslc) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (egfr) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- el tratamiento de primera línea de pacientes con nslc localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del egfr mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- el tratamiento de pacientes adultos con nslc positivo para mutación del egfr t790m localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar hierba de san juan cuando se está tomando tagrisso®

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Evaluación del estado de la mutación egfr

Cuando se considera el uso de tagrisso como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con nslc, el estado positivo demutación egfr (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (l858r)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando adn de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar tagrisso® como un tratamiento para el nslc localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del egfr. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando dna de tejido tumoral o dna tumoral circulante (ctdna) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación egfr.

La determinación positiva del estatus de mutación egfr (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (l858r) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de t790m luego de progreso durante o después de tratamiento con egfr tki) utilizando una prueba basada en tejido

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con tagrisso®. No obstante, si se usa una prueba de ctdna basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (epi)

Se reportó enfermedad pulmonar intersticial (epi) o reacciones adversas similares a epi (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron tagrisso® en los estudios de adaura, flaura y aura.

La incidencia de epi fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de epi o reacciones adversas similares a epi fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con tagrisso® e investigar prontamente la presencia de epi en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de epi (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de epi, se debe discontinuar tagrisso® en forma permanente.

#### Eritema multiforme y síndrome de stevens-johnson

Los reportes de casos de eritema multiforme (em) y síndrome de stevens-johnson (ssj) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con tagrisso.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de em y ssj.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de em, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de tagrisso. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de ssj, tagrisso debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

#### Prolongación del intervalo qtc

En lo posible, evite el uso de tagrisso® en pacientes con síndrome de qt largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ecgs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo qtc.

Suspenda tagrisso® en pacientes que desarrollen un intervalo qtc mayor de 500 mseg en al menos 2 ecgs separados hasta que el intervalo qtc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo qtc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con tagrisso® a una dosis reducida según se describe en la tabla 1. Suspenda tagrisso® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo qtc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

#### Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la fracción de eyección ventricular izquierda (lvef) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con tagrisso® que tenían una evaluación de la lvef a que tenían una evaluación

de la lvef a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (adaura), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con tagrisso y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la fevi mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y tagrisso®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la lvef, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la lvef en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo lvef.

#### Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con tagrisso® en los estudios adaura, flaura y aura. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo (véase la sección 4.2).

#### Anemia aplásica:

Se han reportado informes infrecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con tagrisso®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de tagrisso®.

Tagrisso® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003804726 Versión 7.0 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir Clave 1-2023 Doc ID-003804731 Versión 8 allegado mediante radicado inicial

#### Nueva dosificación

#### Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado (véase sección 4.4.) para detectar:



- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

#### Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día

#### Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

#### Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

<b>Órgano blanco</b>	<b>Reacción adversa<sup>a</sup></b>	<b>Modificación de la dosis</b>
<i>Pulmonar<sup>b</sup></i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco<sup>b</sup></i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cutáneo<sup>b</sup></i>	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático<sup>b</sup></i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

<sup>a</sup> Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

<sup>b</sup> Consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso para obtener más detalles.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente

Población pediátrica y adolescentes

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

#### Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

#### Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total  $\leq$ ULN y AST  $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

#### Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales para su uso

#### Evaluación del estado de la mutación EGFR

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en 3.8%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 11.3% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido raramente reportados, y los de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido raramente informados, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM, SSJ y NET.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ o NET, TAGRISSO debe interrumpirse. TAGRISSO debe suspenderse de inmediato si SJS o NET son diagnosticados.

### Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

### Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

### Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo (véase la sección 4.2).

### Anemia aplásica:

Se han reportado informes infrecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



TAGRISO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor) (véase la sección 5.1). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA<sup>a</sup>

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE <sup>b</sup> )	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
<b>Término preferido MedDRA</b>			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia aplásica	Infrecuente (0.07%)	0.07 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5%)	0 %
	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	Frecuentes (3.8%) <sup>d</sup>	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis <sup>e</sup>	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis <sup>f</sup>	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) <sup>g</sup>	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Paroniquia <sup>h</sup>	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Piel seca <sup>i</sup>	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Prurito <sup>j</sup>	Muy frecuente (17%)	0.1%

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Eritema Multiforme <sup>k</sup>	Infrecuente (0.3%)	0%
	Necrólisis epidérmica tóxica	Infrecuente (0.2%)	
	Vasculitis Cutánea	Infrecuente (0,2%)	
	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>m</sup>	Rara (0.02%)	
<b>Investigaciones</b>	Prolongación del intervalo QTc <sup>n</sup>	Infrecuente (0.8%)	
	Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	Frecuente (1.6%)	0.3%
<b>Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE</b>	Disminución de los leucocitos <sup>o</sup>	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos <sup>o</sup>	Muy frecuente (62%)	6.1%

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Disminución del recuento plaquetario <sup>o</sup>	Muy frecuente (53%)	1.2%
Disminución de los neutrófilos <sup>o</sup>	Muy frecuente (33%)	3.2%
Incremento de la creatinina en sangre <sup>o</sup>	Frecuente (9%)	0%

- a. Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b. Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c. Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, neumonía organizada.
- d. Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e. Incluye: ulceración bucal, estomatitis, ulceración bucal.
- f. Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.
- g. Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula, rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, foliculitis.
- h. Incluye: Trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- i. Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- j. Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k. Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l. Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0,20%). Sin reportes en los estudios clínicos.
- m. Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5057).
- n. Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms
- o. Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>
<b>Término preferido del MedDRA</b>				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Epistaxis	5.6	0	0.0	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>d</sup>	3.0	0	0	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Queratitis <sup>e</sup>	0.6	0	0.3	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrea	46.3	2.4	19.8	0.3
Estomatitis <sup>f</sup>	28.2	1.8	6.4	0
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash (erupción cutánea) <sup>g</sup>	39.2	0.3	19.0	0
Paroniquia <sup>h</sup>	36.5	0.9	3.8	0
Piel seca <sup>i</sup>	29.4	0.3	7.3	0

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)<sup>c</sup></u>
<b>Término preferido del MedDRA</b>				
Prurito <sup>j</sup>	19.3	0	8.7	0
Alopecia	5.6	0	2.0	0
Síndrome de entrodiseftesia palmoplantar	1.8	0	0	0
Urticaria	1.5	0	0.3	0.3
<b>Investigaciones</b>				

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	<u>3.3</u>		<u>0.9</u>	
Prolongación del intervalo QTc <sup>k</sup>	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
<b>(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>l</sup>	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Recuento plaquetario disminuido <sup>l</sup>	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Linfocitos disminuidos <sup>l</sup>	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos <sup>l</sup>	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

e Incluye: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA<sup>a</sup>

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
<b>Término preferido del MedDRA</b>				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	3.9	1.1	2.2	1.4
<b>Trastornos oculares<sup>d</sup></b>				
Queratitis <sup>d</sup>	0.4	0	1.4	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>e</sup>	5.8	2.2	5.7	2.5
Estomatitis	3.2	0.7	2.2	1.1
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash (erupción cutánea) <sup>f</sup>	5.8	1.1	7.8	6.9
Piel seca <sup>h</sup>	3.6	0.4	3.6	1.1
Paroniquia <sup>i</sup>	3.5	0.4	3.3	0.7
Prurito <sup>j</sup>	1.7	0.4	1.7	0
Alopecia	7.2	0	1.3	0
<u>Urticaria</u>	2.2	0.7	0.4	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar<sup>o</sup></u>	1.4	0	2.5	0
<b>Investigaciones</b>				

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prolongación del intervalo QTc <sup>1</sup>	1.1		0.7	
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	0.4		0.4	
<b>(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>1</sup>	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos <sup>1</sup>	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido <sup>1</sup>	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos <sup>1</sup>	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre <sup>1</sup>	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

- a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- c Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- d Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, Queratitis, queratitis punteada.
- e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.
- f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.
- g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.
- h Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción

eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.

- i Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad  
de las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.
- k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.
- l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino Frecuencia global  (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
<b>Término preferido MedDRA</b>				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c,d</sup>	3.6	0.4	0.7	0.7
<b>Trastornos oculares</b>				
Queratitis <sup>e</sup>	1.1	0	0.7	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash (erupción cutánea) <sup>f</sup>	34	0.7	5.9	0
Piel seca <sup>h</sup>	23	0	4.4	0
Paroniquia <sup>i</sup>	22	0	1.5	0
Prurito <sup>j</sup>	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
<u>Urticaria</u>	2.5	0	1.5	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</u>	1.8	0	0.7	0
<b>Investigaciones</b>				
Prolongación del intervalo QTc <sup>l</sup>	1.4		0	

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	0.7		0.7	
<b>(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)</b>				
<b>Término MedRA preferido</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>1</sup>	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas <sup>1</sup>	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos <sup>1</sup>	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre <sup>1</sup>	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de **TAGRISSO®**.
- b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- e Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.y.
- f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.
- g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.
- h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- i Incluye: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia
- j Incluye: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

##### Porlongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

##### Poblaciones especiales

###### Ancianos

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

**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**

##### Nueva dosificación

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

### Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día

### Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

### Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

### Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

### Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Órgano blanco	Reacción adversa <sup>a</sup>	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar<sup>b</sup></i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardiaco<sup>b</sup></i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cutáneo<sup>b</sup></i>	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático<sup>b</sup></i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

<sup>a</sup> Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE).

<sup>b</sup> Consulte la Sección Advertencias y precauciones especiales de uso para obtener más detalles.

#### **Poblaciones especiales de pacientes**

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente

#### **Población pediátrica y adolescentes**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

#### Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

#### Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total  $\leq$ ULN y AST  $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

#### Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Advertencias y precauciones especiales para su uso

### Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en 3.8%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 11.3% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

### Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido raramente reportados, y los de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido raramente informados, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM, SSJ y NET.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ o NET, TAGRISSO debe interrumpirse. TAGRISSO debe suspenderse de inmediato si SJS o NET son diagnosticados.

### **Prolongación del intervalo QTc**

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

### **Cambios en la contractilidad cardíaca**

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

### **Queratitis**

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

### **Anemia aplásica:**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han reportado informes infrecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®.

**TAGRISSO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.**

**Nuevas reacciones adversas**

**Efectos indeseables**

**Resumen general del perfil de seguridad**

**Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor) (véase la sección 5.1). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA<sup>a</sup>

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE <sup>b</sup> )	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
<b>Término preferido MedDRA</b>			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia aplásica	Infrecuente (0.07%)	0.07 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5%)	0 %
	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	Frecuentes (3.8%) <sup>d</sup>	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis <sup>e</sup>	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis <sup>f</sup>	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) <sup>g</sup>	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Paroniquia <sup>h</sup>	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Piel seca <sup>i</sup>	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Prurito <sup>j</sup>	Muy frecuente (17%)	0.1%

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Eritema Multiforme <sup>k</sup>	Infrecuente (0.3%)	0%
	Necrólisis epidérmica tóxica	Infrecuente (0.2%)	
	Vasculitis Cutánea	Infrecuente (0,2%)	
	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>m</sup>	Rara (0.02%)	
<b>Investigaciones</b>	Prolongación del intervalo QTc <sup>n</sup>	Infrecuente (0.8%)	
	Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	Frecuente (1.6%)	0.3%
<b>Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE</b>	Disminución de los leucocitos <sup>o</sup>	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos <sup>o</sup>	Muy frecuente (62%)	6.1%

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Disminución del recuento plaquetario <sup>o</sup>	Muy frecuente (53%)	1.2%
Disminución de los neutrófilos <sup>o</sup>	Muy frecuente (33%)	3.2%
Incremento de la creatinina en sangre <sup>o</sup>	Frecuente (9%)	0%

- a. Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b. Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c. Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, neumonía organizada.
- d. Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e. Incluye: ulceración bucal, estomatitis, ulceración bucal.
- f. Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada,.
- g. Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula, rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, foliculitis..
- h. Incluye: Trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- i. Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- j. Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k. Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l. Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0,20%). Sin reportes en los estudios clínicos.
- m. Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5057).
- n. Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms
- o. Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA**

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>

<u>Término preferido del MedDRA</u>				
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</u>				
Epistaxis	5.6	0	0.9	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>d</sup>	3.0	0	0	0
<u>Trastornos oculares</u>				
Queratitis <sup>e</sup>	0.6	0	0.3	0
<u>Gastrointestinal disorders</u>				
Diarrea	46.3	2.4	19.8	0.3
Estomatitis <sup>f</sup>	28.2	1.8	6.4	0
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>				
Rash (erupción cutánea) <sup>g</sup>	39.2	0.3	19.0	0
Paroniquia <sup>h</sup>	36.5	0.9	3.8	0
Piel seca <sup>i</sup>	29.4	0.3	7.3	0

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)<sup>c</sup></u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier Grado (%)<sup>c</sup></u>
<u>Término preferido del MedDRA</u>				
Prurito <sup>j</sup>	19.3	0	8.7	0
Alopecia	5.6	0	2.0	0
Síndrome de entropiostesia palmoplantar	1.8	0	0	0
Urticaria	1.5	0	0.3	0.3
<u>Investigaciones</u>				

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	<u>3.3</u>		<u>0.9</u>	
Prolongación del intervalo QT <sup>c</sup>	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
<b>(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>1</sup>	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Recuento plaquetario disminuido <sup>1</sup>	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Linfocitos disminuidos <sup>1</sup>	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos <sup>1</sup>	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

e Incluye: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

**Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA<sup>a</sup>**

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
<b>Término preferido del MedDRA</b>				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	3.9	1.1	2.2	1.4
<b>Trastornos oculares<sup>d</sup></b>				
Queratitis <sup>d</sup>	0.4	0	1.4	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>e</sup>	5.8	2.2	5.7	2.5
Estomatitis	3.2	0.7	2.2	1.1
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash (erupción cutánea) <sup>f</sup>	5.8	1.1	7.8	6.9
Piel seca <sup>h</sup>	3.6	0.4	3.6	1.1
Paroniquia <sup>i</sup>	3.5	0.4	3.3	0.7
Prurito <sup>j</sup>	1.7	0.4	1.7	0
Alopecia	7.2	0	1.3	0
<u>Urticaria</u>	2.2	0.7	0.4	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar<sup>o</sup></u>	1.4	0	2.5	0
<b>Investigaciones</b>				

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prolongación del intervalo QTc <sup>1</sup>	1.1		0.7	
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	0.4		0.4	
<b>(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>1</sup>	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos <sup>1</sup>	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido <sup>1</sup>	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos <sup>1</sup>	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre <sup>1</sup>	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

- a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- c Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- d Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, Queratitis, queratitis punteada.
- e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.
- f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.
- g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.
- h Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.
- i Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoglia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.
- k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 msec.
- l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. ADRs en el estudio AURA3

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global  (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
<b>Término preferido MedDRA</b>				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c,d</sup>	3.6	0.4	0.7	0.7
<b>Trastornos oculares</b>				
Queratitis <sup>e</sup>	1.1	0	0.7	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis	19	0	15	1.5
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash (erupción cutánea) <sup>f</sup>	34	0.7	5.9	0
Piel seca <sup>h</sup>	23	0	4.4	0
Paroniquia <sup>i</sup>	22	0	1.5	0
Prurito <sup>j</sup>	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
Urticaria	2.5	0	1.5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0.7	0
<b>Investigaciones</b>				
Prolongación del intervalo QTc <sup>l</sup>	1.4		0	

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	0.7		0.7	
<b>(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)</b>				
<b>Término MedRA preferido</b>				
Leucocitos disminuidos <sup>1</sup>	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas <sup>1</sup>	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos <sup>1</sup>	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre <sup>1</sup>	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

- a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.
- b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (fatal).
- e Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.y.
- f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.
- g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.
- h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.
- i Incluye: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia
- j Incluye: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.
- k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.
- l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

### Porlongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

### Poblaciones especiales

#### Ancianos

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc ID-003804726 Versión 7.0 de enero 2023 y la información para prescribir Clave 1-2023 Doc ID-003804731 Versión 8.0 de enero 2023 allegado mediante radicado inicial.

### 3.1.9.3 TAZOCIN® 4.5 G INYECTABLE

Expediente : 203143  
Radicado : 20211242445 / 20231016054  
Fecha : 17/11/2021  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

cada vial contiene: piperacilina monohidratada 4000 mg, tazobactam 500 mg

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

**Adultos/adolescentes:**

- neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación
- infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)
- infecciones intraabdominales con complicaciones
- infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético)
- tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.
- piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

**Niños (2-12 años de edad):**

- infecciones intraabdominales con complicaciones
- piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).  
Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

**Contraindicaciones:**

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022008646 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEM numeral 3.1.9.8 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto basados en CDS versión 32.0 del 13 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211242445
- Información para prescribir basados en CDS versión 32.0 del 13 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211242445

**Nueva dosificación**

**Posología y método de administración.**

Tazocin® debe administrarse por inyección intravenosa lenta, por infusión (durante un período de 20 a 30 minutos) o en infusión prolongada intermitente de 3 a 4 horas.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis y la frecuencia de piperacilina/ tazobactam dependen de la gravedad y la ubicación de la infección y de los patógenos esperados.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/ 0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/ 0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen se podrá aplicar también para tratar a pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

Frecuencia del tratamiento	Piperacilina/ Tazobactam 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario
	Infecciones intraabdominales complicadas
	Infecciones de la piel y tejidos blandos

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Piperacilina Tazobactam (Dosis recomendada)
> 40	No es necesario un ajuste de dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/ 0,5 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/ 0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/ 0,25 g de piperacilina/ tazobactam después de cada período de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina superiores a 40 mL/ min.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) Infecciones

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis según el peso corporal para pacientes pediátricos de 2 a 12 años por indicación o enfermedad:

Dosis por peso y frecuencia del tratamiento	Indicación / Enfermedad
80 mg de piperacilina/ 10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/ cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana *
100 mg de piperacilina/ 12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal / cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

\*No exceder el máximo de 4 g/0,5 g por dosis a lo largo 30 minutos

Pacientes pediátricos (2-12 años) con insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración se deben ajustar convenientemente):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Piperacilina Tazobactam (Dosis recomendada)
> 50	No es necesario un ajuste de dosis
≤ 50	70 mg de piperacilina/ 8,75 mg de tazobactam/ kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/ 5 mg de tazobactam/ kg después de cada período de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de piperacilina / tazobactam en niños de 0 a 2 años. No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones oscila entre 5-14 días. Sin embargo, la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno o patógenos y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Administración concomitante de Tazocin® con aminoglucósidos.

Debido a la inactivación in vitro de los aminoglucósidos por los antibióticos β-lactámicos, se recomienda que Tazocin® y el aminoglucósido sean administrados en forma separada. Tazocin® y el aminoglucósido deben ser reconstituidos y diluidos separadamente cuando está indicado un tratamiento concomitante con aminoglucósidos (ver sección 6.3 Manipulación).

En los casos en los que se prefiere la administración concomitante, Tazocin® con EDTA es compatible para administración simultánea vía infusión por un catéter en Y, sólo con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aminoglucósido	Dosis de Tazocin® (g)	Volumen de diluyente para Tazocin® (mL)	Rango de concentración de aminoglucósido‡ (mg/mL)	Diluyentes aceptables
Amikacina	4,5	150	1,75–7,5	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%
Gentamicina	4,5	150	0,7–3,32	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%

‡ La dosis del aminoglucósido debe estar basada en el peso del paciente, el estadio de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (depuración de creatinina).

La compatibilidad de Tazocin® con otros aminoglucósidos no ha sido establecida. Solo se ha establecido la compatibilidad para administración concomitante a través de un catéter en Y para las concentraciones y diluyentes de amikacina, y gentamicina con las dosis de Tazocin® listadas en la tabla anterior. La administración concomitante simultánea a través de un catéter en Y de cualquier otra manera no listada anteriormente, puede resultar en la inactivación del aminoglucósido por Tazocin®.

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem) o a inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones para el uso.

Advertencias especiales.

#### Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro, fundamentada en factores como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

#### Reacciones graves de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Tazocin®, se debe averiguar cuidadosamente cualquier reacción previa de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides, [incluido choque anafiláctico]) en pacientes bajo tratamiento con penicilinas, incluido Tazocin®.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren discontinuación del antibiótico y pueden requerir la administración de adrenalina y otras medidas de emergencia.

Tazocin® puede causar reacciones adversas cutáneas graves tales como el síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) (ver sección 4.10 Reacciones adversas). Si los pacientes desarrollan erupción cutánea se deben monitorear de cerca y en caso de que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin®.

Se han observado casos raros de linfocitosis hemofagocítica (HLH) después del tratamiento (> 10 días) con piperacilina tazobactam, a menudo como una complicación de DRESS. La HLH es una activación inmunitaria patológica que conduce a una inflamación sistémica excesiva y puede poner en peligro la vida, por lo que el diagnóstico precoz y el inicio rápido de la terapia inmunosupresora son esenciales. Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que piperacilina tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

Colitis pseudomembranosa.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse con diarrea severa persistente que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante y después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender Tazocin®.

## PRECAUCIONES

### Sangrado:

Algunos pacientes que estaban recibiendo antibióticos  $\beta$ -lactámicos han presentado manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se han asociado con alteraciones en las pruebas de coagulación como tiempos de coagulación, tiempo de protrombina y agregación plaquetaria y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8 Uso geriátrico y 4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción). En caso que se presenten manifestaciones hemorrágicas, debe discontinuarse el antibiótico e iniciarse el tratamiento apropiado.

### Sodio

Tazocin® contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. Debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

### Hipopotasemia.

La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con baja reserva de potasio o aquellos que se encuentren recibiendo medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en dichos pacientes es aconsejable que se hagan determinaciones periódicas de electrolitos.

Leucopenia y neutropenia.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia especialmente durante el tratamiento prolongado. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Convulsiones.

Como sucede con el tratamiento con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques) cuando se administran altas dosis, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (sección 4.10, Reacciones Adversas).

Sobreinfección.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar sobreinfección.

Como sucede con el tratamiento con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede llevar a sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos hongos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si llega a ocurrir una sobreinfección deberán tomarse las medidas apropiadas.

Uso en pacientes con deterioro hepático.

Ver sección 4.2; posología y método de administración.

Deterioro renal.

Debido a su nefrotoxicidad potencial (ver sección 4.10, Reacciones adversas), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en tratamiento de hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal (ver sección 4.2, Posología y método de administración, Administración en pacientes con deterioro renal).

En un análisis secundario utilizando datos importantes de un ensayo multicéntrico, aleatorizado-controlado, se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una menor tasa de mejora reversible de la TFG en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5, Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Tabla 1 - Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		infección por <i>Candida</i> *		colitis pseudomembranosa	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunitario					choque anafilactoide*, choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos Psiquiátricos		insomnio			Delirio*
Trastornos del sistema nervioso		dolor de cabeza	ataques convulsivos		
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, enrojecimiento		

Acta No. 17 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				Epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náusea, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		erupción, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	síndrome de Stevens-Johnson*, reacción adversa al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis túbulointersticial
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		pirexia, reacción en el lugar de la inyección	escalofríos		

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Investigaciones	aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de proteínas totales, reducción de albúmina en sangre, prueba directa de Coombs positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	disminución de glucosa en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, tiempo prolongado de protrombina		tiempo prolongado de sangrado, aumento de gamma-glutamilttransferasa
-----------------	---	--	--	--

\*RAM identificadas después de la comercialización.

La terapia con piperacilina ha sido asociada con incremento en la incidencia de fiebre y erupción en pacientes con fibrosis quística.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Relajantes musculares no despolarizantes.

Cuando la piperacilina ha sido administrada concomitantemente con vecuronio, se le ha implicado en la prolongación de bloqueo neuromuscular de vecuronio. Debido a su mecanismo de acción similar, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de la piperacilina.

Anticoagulantes.

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluida la función plaquetaria, se deben realizar con más frecuencia exámenes de coagulación apropiados y monitorearse regularmente (ver sección 4.4 Advertencias Especiales Y Precauciones Para El Uso, Precauciones).

Metotrexato.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por lo tanto, para evitar la toxicidad del medicamento debe monitorizarse la concentración plasmática de metotrexato en los pacientes.

Probenecid.

Así como con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y Tazocin® produce una vida media más larga y una eliminación renal más baja tanto para piperacilina como para tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas pico de ambas sustancias no resultan afectadas.

Aminoglucósidos.

En sujetos con función renal normal y con alteración leve o moderada, la piperacilina sola o con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de tobramicina. La farmacocinética de piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco fueron significativamente alterados por la administración de tobramicina

Vancomicina

Estudios han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola (ver sección 4.4, Advertencias Especiales Y Precauciones Para El Uso, Precauciones). Algunos de estos estudios han reportado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Las guías de expertos recomiendan la dosificación agresiva de vancomicina y el mantenimiento de los niveles valle entre 15 mg/L y 20 mg/L, lo que representa un aumento con respecto a las recomendaciones de concentraciones valle de 5-10 mg/L. El logro de estas concentraciones a menudo requiere que los profesionales prescriban dosis de vancomicina que exceden las recomendaciones de los fabricantes. Por lo tanto, es posible que además del aumento del riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina reportado con adherencia a estas guías, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Tazocin® y vancomicina.

#### INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS.

Como con otras penicilinas, la administración de Tazocin® puede provocar una reacción falso-positiva para glucosa en orina usando el método de reducción de cobre. Se recomienda usar pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

Ha habido informes de resultados positivos para infección por *Aspergillus* usando la prueba de Laboratorio Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA en pacientes que están recibiendo Tazocin® inyectable, que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no *Aspergílicos* y polifuranosas con la prueba de laboratorio Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA.

Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes que reciben Tazocin® deben ser interpretados cuidadosamente y confirmados con otros métodos diagnósticos.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2022, numeral 3.1.9.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no está de acuerdo con el interesado en que la solicitud de adicionar en el apartado de indicaciones la frase “...Para la bacteriemia asociada a organismos productores de betalactamasa extendida (ESBL)...” no es una ampliación de indicaciones, pues la Sala considera que si lo sugiere y por lo tanto el interesado tenía que allegar los estudios que avalen el uso de esta asociación en bacteriemia asociada a organismos productores de betalactamasa extendida (ESBL), más teniendo en cuenta que en el referido estudio MERINO no pudo probar la no inferioridad con respecto al meropenem. La Sala ratifica la recomendación de retirar del apartado de indicaciones “...Para la bacteriemia asociada a organismos productores de betalactamasa extendida (ESBL)...”. Adicionalmente, recuerda al interesado que para las modificaciones de indicaciones debe surtir el trámite correspondiente.

En cuanto al requerimiento de incluir en advertencias el resultado del estudio MERINO, el interesado refiere que dicha información se presenta en el apartado de propiedades farmacológicas, lo que la Sala considera adecuado.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

#### **Nueva dosificación**

##### **Posología y método de administración.**

Tazocin® debe administrarse por inyección intravenosa lenta, por infusión (durante un período de 20 a 30 minutos) o en infusión prolongada intermitente de 3 a 4 horas.

La dosis y la frecuencia de piperacilina/ tazobactam dependen de la gravedad y la ubicación de la infección y de los patógenos esperados.

#### **Pacientes adultos y adolescentes**

##### **Infecciones**

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/ 0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/ 0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen se podrá aplicar también para tratar a pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

Frecuencia del tratamiento	Piperacilina/ Tazobactam 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario Infecciones intraabdominales complicadas Infecciones de la piel y tejidos blandos

### Pacientes con insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Piperacilina Tazobactam (Dosis recomendada)
> 40	No es necesario un ajuste de dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/ 0,5 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/ 0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/ 0,25 g de piperacilina/ tazobactam después de cada período de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina superiores a 40 mL/ min.

### Pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) Infecciones

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis según el peso corporal para pacientes pediátricos de 2 a 12 años por indicación o enfermedad:

Dosis por peso y frecuencia del tratamiento	Indicación / Enfermedad
80 mg de piperacilina/ 10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/ cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana *
100 mg de piperacilina/ 12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal / cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

\*No exceder el máximo de 4 g/0,5 g por dosis a lo largo 30 minutos

### Pacientes pediátricos (2-12 años) con insuficiencia renal

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración se deben ajustar convenientemente):

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Piperacilina Tazobactam (Dosis recomendada)
> 50	No es necesario un ajuste de dosis
≤ 50	70 mg de piperacilina/ 8,75 mg de tazobactam/ kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/ 5 mg de tazobactam/ kg después de cada período de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de piperacilina / tazobactam en niños de 0 a 2 años. No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones oscila entre 5-14 días. Sin embargo, la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno o patógenos y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Administración concomitante de Tazocin® con aminoglucósidos.

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, se recomienda que Tazocin® y el aminoglucósido sean administrados en forma separada. Tazocin® y el aminoglucósido deben ser reconstituidos y diluidos separadamente cuando está indicado un tratamiento concomitante con aminoglucósidos.

En los casos en los que se prefiere la administración concomitante, Tazocin® con EDTA es compatible para administración simultánea vía infusión por un catéter en Y, sólo con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de Tazocin® (g)	Volumen de diluyente para Tazocin® (mL)	Rango de concentración de aminoglucósido‡ (mg/mL)	Diluyentes aceptables
Amikacina	4,5	150	1,75–7,5	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%
Gentamicina	4,5	150	0,7–3,32	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%

‡ La dosis del aminoglucósido debe estar basada en el peso del paciente, el estadio de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (depuración de creatinina).

La compatibilidad de Tazocin® con otros aminoglucósidos no ha sido establecida. Solo se ha establecido la compatibilidad para administración concomitante a través de un catéter en Y para las concentraciones y diluyentes de amikacina, y gentamicina con las dosis de Tazocin® listadas en la tabla anterior. La administración concomitante simultánea a través de un catéter en Y de cualquier otra manera no listada anteriormente, puede resultar en la inactivación del aminoglucósido por Tazocin®.

#### **Nuevas contraindicaciones**

**Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.**

**Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem) o a inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.**

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

**Advertencias especiales y precauciones para el uso.**

**Advertencias especiales.**

#### **Prescripción antibiótica adecuada:**

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro, fundamentada en factores como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

#### **Reacciones graves de hipersensibilidad**

Antes de iniciar el tratamiento con Tazocin®, se debe averiguar cuidadosamente cualquier reacción previa de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides, [incluido choque anafiláctico]) en pacientes bajo tratamiento con penicilinas, incluido Tazocin®.

Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren discontinuación del antibiótico y pueden requerir la administración de adrenalina y otras medidas de emergencia.

Tazocin® puede causar reacciones adversas cutáneas graves tales como el síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG). Si los pacientes desarrollan erupción cutánea se deben monitorear de cerca y en caso de que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin®.

Se han observado casos raros de linfocitosis hemofagocítica (HLH) después del tratamiento (> 10 días) con piperacilina tazobactam, a menudo como una complicación de

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**DRESS.** La HLH es una activación inmunitaria patológica que conduce a una inflamación sistémica excesiva y puede poner en peligro la vida, por lo que el diagnóstico precoz y el inicio rápido de la terapia inmunosupresora son esenciales. Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que piperacilina tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

**Colitis pseudomembranosa.**

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse con diarrea severa persistente que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante y después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender Tazocin®.

## PRECAUCIONES

**Sangrado:**

Algunos pacientes que estaban recibiendo antibióticos  $\beta$ -lactámicos han presentado manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se han asociado con alteraciones en las pruebas de coagulación como tiempos de coagulación, tiempo de protrombina y agregación plaquetaria y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. En caso que se presenten manifestaciones hemorrágicas, debe discontinuarse el antibiótico e iniciarse el tratamiento apropiado.

**Sodio**

Tazocin® contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. Debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

**Hipopotasemia.**

La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con baja reserva de potasio o aquellos que se encuentren recibiendo medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en dichos pacientes es aconsejable que se hagan determinaciones periódicas de electrolitos.

**Leucopenia y neutropenia.**

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia especialmente durante el tratamiento prolongado. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación periódica de la función hematopoyética.

**Convulsiones.**

Como sucede con el tratamiento con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques) cuando se administran altas dosis, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal.

**Sobreinfección.**

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar sobreinfección.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como sucede con el tratamiento con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede llevar a sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos hongos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si llega a ocurrir una sobreinfección deberán tomarse las medidas apropiadas.

Uso en pacientes con deterioro hepático.

Ver sección de posología y método de administración.

Deterioro renal.

Debido a su nefrotoxicidad potencial, piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en tratamiento de hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal.

En un análisis secundario utilizando datos importantes de un ensayo multicéntrico, aleatorizado- controlado, se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una menor tasa de mejora reversible de la TFG en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Tabla 1 - Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		infección por <i>Candida</i> *		colitis pseudomembranosa	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunitario					choque anafilactoide*, choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos Psiquiátricos		insomnio			Delirio*
Trastornos del sistema nervioso		dolor de cabeza	ataques convulsivos		
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, enrojecimiento		

Acta No. 17 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				Epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náusea, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		erupción, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	síndrome de Stevens-Johnson*, reacción adversa al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis túbulointersticial
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		pirexia, reacción en el lugar de la inyección	escalofríos		

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Investigaciones	aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de proteínas totales, reducción de albúmina en sangre, prueba directa de Coombs positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	disminución de glucosa en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, tiempo prolongado de protrombina		tiempo prolongado de sangrado, aumento de gamma-glutamyltransferasa
-----------------	---	--	--	---

\*RAM identificadas después de la comercialización.

La terapia con piperacilina ha sido asociada con incremento en la incidencia de fiebre y erupción en pacientes con fibrosis quística.

#### Nuevas interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Relajantes musculares no despolarizantes.

Cuando la piperacilina ha sido administrada concomitantemente con vecuronio, se le ha implicado en la prolongación de bloqueo neuromuscular de vecuronio. Debido a su mecanismo de acción similar, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de la piperacilina.

Anticoagulantes.

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluida la función plaquetaria, se deben realizar con más frecuencia exámenes de coagulación apropiados y monitorearse regularmente.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Metotrexato.**

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por lo tanto, para evitar la toxicidad del medicamento debe monitorizarse la concentración plasmática de metotrexato en los pacientes.

#### **Probenecid.**

Así como con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y Tazocin® produce una vida media más larga y una eliminación renal más baja tanto para piperacilina como para tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas pico de ambas sustancias no resultan afectadas.

#### **Aminoglucósidos.**

En sujetos con función renal normal y con alteración leve o moderada, la piperacilina sola o con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de tobramicina. La farmacocinética de piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco fueron significativamente alterados por la administración de tobramicina.

#### **Vancomicina**

Estudios han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola. Algunos de estos estudios han reportado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Las guías de expertos recomiendan la dosificación agresiva de vancomicina y el mantenimiento de los niveles valle entre 15 mg/L y 20 mg/L, lo que representa un aumento con respecto a las recomendaciones de concentraciones valle de 5-10 mg/L. El logro de estas concentraciones a menudo requiere que los profesionales prescriban dosis de vancomicina que exceden las recomendaciones de los fabricantes. Por lo tanto, es posible que además del aumento del riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina reportado con adherencia a estas guías, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Tazocin® y vancomicina.

### **INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS.**

Como con otras penicilinas, la administración de Tazocin® puede provocar una reacción falso-positiva para glucosa en orina usando el método de reducción de cobre. Se recomienda usar pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

Ha habido informes de resultados positivos para infección por *Aspergillus* usando la prueba de Laboratorio Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA en pacientes que están recibiendo Tazocin® inyectable, que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no *Aspergílicos* y polifuranosas con la prueba de laboratorio Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA.

**Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes que reciben Tazocin® deben ser interpretados cuidadosamente y confirmados con otros métodos diagnósticos.**

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

#### **3.1.9.4 DIFFERIN® 0.3% GEL**

Expediente : 19995797  
Radicado : 20231025428  
Fecha : 07/02/2023  
Interesado : GALDERMA S.A.

Composición:  
Cada 100g de gel contienen 0.30g de adapaleno

Forma farmacéutica: gel tópico

Indicaciones:  
Tratamiento cutáneo del acné vulgaris.

Contraindicaciones:

- " Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.
- " pacientes con eczema o dermatitis seborreica.
- " embarazo o mujeres planeando un embarazo.

Advertencias o precauciones

Generales

Para uso externo solamente. Evitar el contacto con los ojos, labios, ángulos de la nariz, membranas mucosas y heridas abiertas. Ciertos signos y síntomas cutáneos tales como eritema, sequedad, descamación, ardor o prurito están asociados con la aplicación tópica de retinoides, y también pueden esperarse con el uso del gel tópico differin 0,3%. Estos efectos relacionados con el tratamiento ocurren generalmente durante las primeras dos a cuatro semanas de terapia y se resuelven por lo general a medida que la piel se ajusta con el uso continuo. Dependiendo del grado de los efectos colaterales, se puede instruir a los pacientes para que usen la medicación con menor frecuencia o la discontinúen en forma transitoria hasta que los síntomas mejoren. Se debe advertir a los pacientes que usen cosméticos no comedogénicos. Los cosméticos con color tales como rubores y polvos compactos son aceptables, sin embargo, los cosméticos de maquillaje deben ser a base de agua solamente. Se deben remover los cosméticos mediante una limpieza profunda antes de tratar el área. Al igual que con cualquier retinoide, la exposición a luz de sol excesiva, incluyendo las lámparas solares, se debe evitar mientras se emplea la preparación, o se recomienda usar una pantalla solar adecuadamente efectiva y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición. Climas extremos, tales como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes tratados con

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adapaleno. Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de "cera" como método de depilación en la piel tratada con adapaleno.

#### Embarazo:

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Cuando se usan de acuerdo con la información de prescripción, generalmente se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una exposición sistémica baja debido a la absorción dérmica mínima.

Sin embargo, podría haber factores individuales (por ejemplo, barrera cutánea dañada, uso excesivo) que contribuyen a una mayor exposición sistémica.

Mujeres embarazadas: se recomienda que el adapaleno tópico no sea usado por mujeres embarazadas. El adapaleno tópico sólo debe ser usado por mujeres con potencial fértil después de asesoramiento anticonceptivo. Existen informes de casos poco frecuentes de defectos de nacimiento entre los bebés nacidos de mujeres expuestas a retinoides tópicos durante el embarazo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos bien controlados sobre el uso de retinoides tópicos, incluyendo adapaleno, en mujeres embarazadas. Un estudio retrospectivo de madres expuestas a tretinoína tópica durante el primer trimestre de embarazo no halló un aumento en la incidencia de los defectos de nacimiento.

#### Lactancia:

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Los estudios farmacológicos realizados en animales indican que el adapaleno se excreta en la leche en niveles menores que los niveles plasmáticos. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre differin 0,3% gel tópico a una madre en período de lactancia.

El excipiente propilenglicol (e1520) puede causar irritación de la piel y el parahidroxibenzoato de metilo (e218) puede causar reacciones alérgicas que pueden retrasarse.

**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 Versión INV -01-2023 allegado mediante radicado No. 20231025428
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20231025428

#### Nueva dosificación

#### Dosis y administración

El gel tópico DIFFERIN® 0,3% debe aplicarse en las áreas afectadas de la cara, pecho y espalda una vez al día antes de dormir y después de lavarse. Asegure que el área afectada esté seca antes de la aplicación. Se debe aplicar una pequeña cantidad para proporcionar una película

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



delgada, evitando los ojos, labios y membranas mucosas. Este medicamento no se debe aplicar en cortes, abrasiones, piel con eczemas o con quemadura de sol.

Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reinstaurar la terapia cuando haya mejorado la reacción, aplicando la preparación inicialmente con menor frecuencia. Se pueden recomenzar las aplicaciones si se considera que el paciente puede tolerar el tratamiento.

Se espera que la mejoría clínica sea claramente evidente después de cuatro a ocho semanas de tratamiento, con una mayor mejoría esperada con el uso continuo. La seguridad cutánea del gel tópico DIFFERIN® 0,3% se ha demostrado sobre un período de tratamiento de 12 meses.

#### Omisión de la Dosis

Se debe continuar con la administración habitual la siguiente noche, y se debe aplicar la cantidad habitual.

Nuevas precauciones o advertencias

#### INFORMACION PARA PROFESIONAL

##### Generales

Para uso externo solamente. Evitar el contacto con los ojos, labios, ángulos de la nariz, membranas mucosas y heridas abiertas. Ciertos signos y síntomas cutáneos tales como eritema, sequedad, descamación, ardor o prurito están asociados con la aplicación tópica de retinoides, y también pueden esperarse con el uso del gel tópico DIFFERIN® 0,3%. Estos efectos relacionados con el tratamiento ocurren generalmente durante las primeras dos a cuatro semanas de terapia y se resuelven por lo general a medida que la piel se ajusta con el uso continuo. Dependiendo del grado de los efectos colaterales, se puede instruir a los pacientes para que usen la medicación con menor frecuencia o la discontinúen en forma transitoria hasta que los síntomas mejoren (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe advertir a los pacientes que usen cosméticos no comedogénicos. Los cosméticos con color tales como rubores y polvos compactos son aceptables, sin embargo, los cosméticos de maquillaje deben ser a base de agua solamente. Se deben remover los cosméticos mediante una limpieza profunda antes de tratar el área. Al igual que con cualquier retinoide, la exposición a luz de sol excesiva, incluyendo las lámparas solares, se debe evitar mientras se emplea la preparación, o se recomienda usar una pantalla solar adecuadamente efectiva y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición. Climas extremos, tales como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes tratados con Adapaleno. Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de “cera” como método de depilación en la piel tratada con Adapaleno.

El excipiente Propilenglicol (E1520) puede provocar irritación cutánea y el Parahidroxibenzoato de metilo (E218) puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) causar reacciones alérgicas que pueden retrasarse.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los retinoides administrados oralmente han sido asociados con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en el prospecto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

#### Mujeres Embarazadas:

Se recomienda que el Adapaleno tópico no sea usado por mujeres embarazadas.

El Adapaleno tópico sólo debe ser usado por mujeres con potencial fértil después de asesoramiento anticonceptivo. Existen informes de casos poco frecuentes de defectos de nacimiento entre los bebés nacidos de mujeres expuestas a retinoides tópicos durante el embarazo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos bien controlados sobre el uso de retinoides tópicos, incluyendo Adapaleno, en mujeres embarazadas. Un estudio retrospectivo de madres expuestas a Tretinoína tópica durante el primer trimestre de embarazo no halló un aumento en la incidencia de los defectos de nacimiento.

#### Lactancia:

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de Adapaleno.

No se esperan efectos en el lactante, puesto que la exposición sistémica de las mujeres en el período de lactancia a Adapaleno es insignificante.

Para evitar la exposición del lactante al Adapaleno, se debe evitar la aplicación de Adapaleno sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Si está embarazada, debe discontinuar el uso de DIFFERIN® 0,3%. Si es una mujer en edad fértil, debe usar DIFFERIN® 0,3% sólo después de consultar con su médico sobre asesoramiento anticonceptivo.

ANTES de usar DIFFERIN® 0,3% consulte con su médico o farmacéutico si:

- Está amamantando o piensa amamantar. Se desconoce si esta droga pasa a la leche materna.
- Está usando cualquier otra medicación para el acné. DIFFERIN® 0,3% no debe usarse con otras medicaciones para el acné a menos que lo recomiende su médico.
- Está usando cualquier otro medicamento prescrito o de venta libre o remedios herbáceos.

Muchos de los medicamentos empleados para tratar el acné pueden hacer que una persona sea más propensa a las quemaduras solares. Por lo tanto, se debe evitar la exposición a demasiada luz solar, incluyendo lámparas solares, mientras se utilice DIFFERIN® 0,3%. Si debe exponerse al sol, utilice una buena pantalla solar (FPS 15 o superior) diseñada para no tapar los poros (no comedogénica) y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas.

No utilice “cera” como forma de remover vellos no deseados en las áreas donde se aplicará DIFFERIN® 0,3%, ya que esto puede aumentar su sensibilidad dérmica.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evite el uso de cosméticos de maquillaje o cremas oleosas, productos que puedan reseca la piel o descamarla, y cualquier producto con alcohol. Estos pueden empeorar su acné.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

DIFFERIN® no se debe usar durante el embarazo.

Informe a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento o planea estar embarazada.

Si usted descubre estar embarazada durante el tratamiento con DIFFERIN®, debe suspenderlo de inmediato y consultar con su médico tan pronto como sea posible para ser adecuadamente monitoreada.

Lactancia:

Para evitar el contacto con el niño, los productos DIFFERIN® no deben ser aplicados sobre el pecho durante el periodo de lactancia.

Si está lactando, consulte a su médico antes de aplicar DIFFERIN®.

Nuevas reacciones adversas

## INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

### REACCIONES ADVERSAS

#### Perspectiva General de las Reacciones Adversas de la Droga

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas por lo general con el uso de DIFFERIN® 0,3% incluyen reacciones leves a moderadas en el lugar de aplicación, tales como la irritación dérmica caracterizada por descamación, sequedad, eritema, ardor, y picazón. Estas reacciones ocurren generalmente temprano en el tratamiento, y tienden a resolverse después de 2 a 4 semanas de terapia.

#### Reacciones Adversas de la Droga en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones muy específicas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica y no deben ser comparados con los porcentajes en los ensayos clínicos de otra droga. La información de reacciones adversas a la droga de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con la droga y para aproximar porcentajes.

#### Gel Tópico (Adapaleno) DIFFERIN® 0,3%

En un ensayo clínico Fase III con control de placebo y activo, multicéntrico, se controlaron los signos y síntomas de irritación cutánea local en 258 pacientes adultos con acné que usaron gel tópico de DIFFERIN® 0,3% una vez al día por 12 semanas. De los pacientes que experimentaron irritación cutánea (eritema, descamación, sequedad, y/o ardor/ picazón), la mayoría de los casos fueron leves a moderados en severidad, aparecieron la primera semana de tratamiento, y disminuyeron posteriormente. En un estudio de seguridad abierto de un año de 551 pacientes con acné vulgaris que usaron DIFFERIN® 0,3%, el patrón de eventos adversos fue similar al del estudio controlado de 12 semanas. El porcentaje de sujetos que experimentó irritación cutánea

Acta No. 17 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(descamación, eritema, sequedad y/ o picazón/ ardor) mayor que en la admisión, fue más alto después de una semana de tratamiento y disminuyó posteriormente, continuando la disminución durante el período de tratamiento de un año.

Tabla 1: Eventos Adversos Relacionados de Estudios Abiertos, con Control de Vehículo y Activo

	DIFFERIN 0,3% gel de Adapaleno al 0,3% n = 1087 (%)	DIFFERIN Gel de Adapaleno al 0,1% n = 1463 (%)	DIFFERIN Crema de Adapaleno al 0,1% n = 311 (%)	Vehículo Gel n = 134 (%)
Nº Total (%) de Sujetos con Evento(s) Adverso(s) Relacionado(s) <sup>1</sup>	267 (24,6%)	153 (10,5%)	16 (5,1%)	6 (4,5%)
Piel y Apéndices	263 (24,2%)	164 (11,2%)	17 (5,5%)	6 (4,5%)
Piel seca	117 (10,8%)	58 (4,0%)	1 (0,3%)	2 (1,5%)
Eritema	27 (2,5%)	18 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Malestar dérmico	70 (10,8%)	40 (2,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Descamación	28 (2,6%)	9 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Prurito	18 (1,7%)	13 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Quemadura de sol	21 (1,9%)	13 (0,9%)	3 (1,0%)	2 (1,5%)
Dermatitis irritante	59 (5,4%)	33 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Irritación dérmica	0 (0%)	4 (0,4%)	5 (1,6%)	0 (0%)

<sup>1</sup> Relacionados = Posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados

Casi todos los eventos adversos relacionados se observaron en el sistema corporal de Piel y Apéndices, y la mayoría fue de severidad leve a moderada

Reacciones Adversas de la Droga Menos Frecuentes en los Ensayos Clínicos (< 1%)

Los siguientes eventos menos comunes han sido designados como relacionados (posiblemente, probablemente, definitivamente) con el tratamiento con DIFFERIN® 0,3%, considerando a todos los pacientes en los ensayos clínicos con acné vulgaris:

- Piel y Apéndices: Eczema, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, edema dérmico, dermatitis, acné, empeoramiento de la patología tratada, urticaria, decoloración dérmica, seborrea, herpes simple, rash vesicular, edema de párpados, ardor/ picazón.
- Cuerpo como Unidad: Dolor, edema facial.
- Sentidos Especiales: Dolor ocular, queratoconjuntivitis.
- Hematología y Química Clínica Anormales: No se observaron valores anormales significativos en estudios controlados a corto plazo ni en el estudio de seguridad a largo plazo.

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

- Piel y apéndices: Dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de piel, hinchazón de la piel.
- Trastornos oculares: irritación de los párpados, eritema de los párpados, prurito de los párpados, hinchazón de los párpados.
- Los siguientes eventos adversos graves, inesperados, aislados (un informe cada uno) han sido designados como probablemente / posiblemente relacionados con el tratamiento con una formulación tópica de Adapaleno: papiledema, hepatitis / colestasia, convulsiones, trastornos fetales.

SISTEMA CORPORAL (MEDDRA)	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Desordenes de la Piel y tejidos subcutáneos	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Piel seca Irritación de la piel Sensación de quemazón en la piel Eritema
	Poco comunes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Dermatitis por contacto Sensación de incomodidad Quemadura solar Prurito Descamación de la piel Acné
	Desconocida*	Dermatitis alérgica (Dermatitis alérgica por contacto) Dolor de la piel Sudoración de la piel Quemadura en el sitio de aplicación ** Hipopigmentación de la piel Hiperpigmentación de la piel
Desordenes oculares	Desconocida*	Irritación palpebral Eritema palpebral Prurito palpebral Sudoración palpebral
Desordenes del sistema inmune	Desconocida*	Reacción Anafiláctica Angioedema

\*Datos recopilados postmarketing

\*\* La mayoría de los casos de Quemadura en el Sitio de aplicación fueron quemaduras superficiales, pero han sido reportadas reacciones de quemadura de segundo grado.

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

#### EFFECTOS COLATERALES Y QUE HACER CON ELLOS:

Puede suceder que DIFFERIN® 0,3% cause algún enrojecimiento, ardor, o descamación al comienzo de su uso (2-4 semanas). Esto ocurre cuando su piel se ajusta a la acción del medicamento de desobstruir los poros obstruidos. Si estos problemas continúan o empeoran, consulte con su médico. Él/ ella puede recomendarle un cambio en su dosis, o en la frecuencia de uso del medicamento.

DIFFERIN® 0,3% también puede causar irritación dérmica, piel seca, o puede aumentar su probabilidad a la quemadura de sol.

Efectos colaterales serios, qué tan a menudo suceden y qué hacer con respecto a ellos:

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Síntoma/efecto		Consulte con su médico o farmacéutico		Deje de utilizar la droga y consulte con su médico o farmacéutico
		Solo si es severo	En todos los casos	
Poco frecuente	La piel se torna muy seca, roja, hinchada o ampollada			✓

Esta no es una lista completa de efectos colaterales. Para cualquier efecto no esperado mientras toma DIFFERIN 0,3%, contáctese con su médico o farmacéutico.

#### Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

- Piel y apéndices: dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de piel, hinchazón de la piel, piel seca, irritación de la piel, sensación de quemazón en la piel, eritema, sensación de incomodidad en la piel, quemadura por el sol, prurito, descamación de la piel, acné, sudoración, hipopigmentación e hiperpigmentación.
- Trastornos oculares: irritación de los párpados, eritema de los párpados, prurito de los párpados, hinchazón de los párpados, sudoración de los párpados.
- Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica y angioedema
- Los siguientes eventos adversos graves, inesperados, aislados (un informe cada uno) han sido designados como probablemente / posiblemente relacionados con el tratamiento con una formulación tópica de Adapaleno: papiledema, hepatitis / colestasia, convulsiones, trastornos fetales.

#### Nuevas interacciones

#### INFORMACION PARA PACIENTE

#### Interacciones con este medicamento

#### Interacciones Droga-Droga

#### General:

No se han descrito interacciones con otros medicamentos que puedan ser administrados por vía cutánea, en forma conjunta con DIFFERIN® gel o crema. La absorción de Adapaleno a través de la piel humana es baja, por lo cual es improbable que exista interacción con medicamentos sistémicos.

Como DIFFERIN® 0,3% puede causar irritación localizada, es posible que el uso de limpiadores abrasivos, agentes secantes fuertes o productos irritantes, al mismo tiempo, pueda producir un aumento de la irritación.

Debe tener particular cuidado cuando use preparaciones que contengan azufre, resorcinol o ácido salicílico con el gel tópico DIFFERIN® 0,3%. Si se han empleado estas preparaciones, debe esperar para comenzar la terapia con DIFFERIN® hasta que los efectos de dichas preparaciones hayan disminuido. En base al asesoramiento de su médico, se pueden emplear otros tratamientos tópicos anti- acné (por ejemplo, solución tópica de eritromicina, solución tópica de fosfato de clindamicina al 1% o productos de peróxido de benzoilo en concentraciones de hasta el 10%) por la mañana cuando se use el gel tópico DIFFERIN® 0,3% por la noche.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Interacciones Droga-Hierba

No se han establecido interacciones con productos herbáceos.

**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

#### Dosis y administración

El gel tópico DIFFERIN® 0,3% debe aplicarse en las áreas afectadas de la cara, pecho y espalda una vez al día antes de dormir y después de lavarse. Asegure que el área afectada esté seca antes de la aplicación. Se debe aplicar una pequeña cantidad para proporcionar una película delgada, evitando los ojos, labios y membranas mucosas. Este medicamento no se debe aplicar en cortes, abrasiones, piel con eczemas o con quemadura de sol.

Discontinuar el tratamiento si se experimenta una respuesta inflamatoria local severa. Reinstaurar la terapia cuando haya mejorado la reacción, aplicando la preparación inicialmente con menor frecuencia. Se pueden recomenzar las aplicaciones si se considera que el paciente puede tolerar el tratamiento.

Se espera que la mejoría clínica sea claramente evidente después de cuatro a ocho semanas de tratamiento, con una mayor mejoría esperada con el uso continuo. La seguridad cutánea del gel tópico DIFFERIN® 0,3% se ha demostrado sobre un período de tratamiento de 12 meses.

#### Omisión de la Dosis

Se debe continuar con la administración habitual la siguiente noche, y se debe aplicar la cantidad habitual.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### INFORMACION PARA PROFESIONAL

##### Generales

Para uso externo solamente. Evitar el contacto con los ojos, labios, ángulos de la nariz, membranas mucosas y heridas abiertas. Ciertos signos y síntomas cutáneos tales como eritema, sequedad, descamación, ardor o prurito están asociados con la aplicación tópica de retinoides, y también pueden esperarse con el uso del gel tópico DIFFERIN® 0,3%. Estos efectos relacionados con el tratamiento ocurren generalmente durante las

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

primeras dos a cuatro semanas de terapia y se resuelven por lo general a medida que la piel se ajusta con el uso continuo. Dependiendo del grado de los efectos colaterales, se puede instruir a los pacientes para que usen la medicación con menor frecuencia o la discontinúen en forma transitoria hasta que los síntomas mejoren (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe advertir a los pacientes que usen cosméticos no comedogénicos. Los cosméticos con color tales como rubores y polvos compactos son aceptables, sin embargo, los cosméticos de maquillaje deben ser a base de agua solamente. Se deben remover los cosméticos mediante una limpieza profunda antes de tratar el área. Al igual que con cualquier retinoide, la exposición a luz de sol excesiva, incluyendo las lámparas solares, se debe evitar mientras se emplea la preparación, o se recomienda usar una pantalla solar adecuadamente efectiva y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición. Climas extremos, tales como el viento o el frío, también pueden ser irritantes para los pacientes tratados con Adapaleno. Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de “cera” como método de depilación en la piel tratada con Adapaleno.

El excipiente Propilenglicol (E1520) puede provocar irritación cutánea y el Parahidroxibenzoato de metilo (E218) puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) causar reacciones alérgicas que pueden retrasarse.

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Los retinoides administrados oralmente han sido asociados con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en el prospecto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

#### Mujeres Embarazadas:

Se recomienda que el Adapaleno tópico no sea usado por mujeres embarazadas.

El Adapaleno tópico sólo debe ser usado por mujeres con potencial fértil después de asesoramiento anticonceptivo. Existen informes de casos poco frecuentes de defectos de nacimiento entre los bebés nacidos de mujeres expuestas a retinoides tópicos durante el embarazo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos bien controlados sobre el uso de retinoides tópicos, incluyendo Adapaleno, en mujeres embarazadas. Un estudio retrospectivo de madres expuestas a Tretinoína tópica durante el primer trimestre de embarazo no halló un aumento en la incidencia de los defectos de nacimiento.

#### Lactancia:

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en el hombre tras la aplicación cutánea de Adapaleno.

No se esperan efectos en el lactante, puesto que la exposición sistémica de las mujeres en el período de lactancia a Adapaleno es insignificante.

Para evitar la exposición del lactante al Adapaleno, se debe evitar la aplicación de Adapaleno sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Si está embarazada, debe discontinuar el uso de DIFFERIN® 0,3%. Si es una mujer en edad fértil, debe usar DIFFERIN® 0,3% sólo después de consultar con su médico sobre asesoramiento anticonceptivo.

**ANTES de usar DIFFERIN® 0,3% consulte con su médico o farmacéutico si:**

- Está amamantando o piensa amamantar. Se desconoce si esta droga pasa a la leche materna.
- Está usando cualquier otra medicación para el acné. DIFFERIN® 0,3% no debe usarse con otras medicaciones para el acné a menos que lo recomiende su médico.
- Está usando cualquier otro medicamento prescrito o de venta libre o remedios herbáceos.

Muchos de los medicamentos empleados para tratar el acné pueden hacer que una persona sea más propensa a las quemaduras solares. Por lo tanto, se debe evitar la exposición a demasiada luz solar, incluyendo lámparas solares, mientras se utilice DIFFERIN® 0,3%. Si debe exponerse al sol, utilice una buena pantalla solar (FPS 15 o superior) diseñada para no tapar los poros (no comedogénica) y vestimenta protectora sobre las áreas tratadas.

No utilice “cera” como forma de remover vellos no deseados en las áreas donde se aplicará DIFFERIN® 0,3%, ya que esto puede aumentar su sensibilidad dérmica.

Evite el uso de cosméticos de maquillaje o cremas oleosas, productos que puedan reseca la piel o descamarla, y cualquier producto con alcohol. Estos pueden empeorar su acné.

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

**Embarazo:**

DIFFERIN® no se debe usar durante el embarazo.

Informe a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento o planea estar embarazada.

Si usted descubre estar embarazada durante el tratamiento con DIFFERIN®, debe suspenderlo de inmediato y consultar con su médico tan pronto como sea posible para ser adecuadamente monitoreada.

**Lactancia:**

Para evitar el contacto con el niño, los productos DIFFERIN® no deben ser aplicados sobre el pecho durante el periodo de lactancia.

Si está lactando, consulte a su médico antes de aplicar DIFFERIN®.

**Nuevas reacciones adversas**

## INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## REACCIONES ADVERSAS

### Perspectiva General de las Reacciones Adversas de la Droga

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas por lo general con el uso de DIFFERIN® 0,3% incluyen reacciones leves a moderadas en el lugar de aplicación, tales como la irritación dérmica caracterizada por descamación, sequedad, eritema, ardor, y picazón. Estas reacciones ocurren generalmente temprano en el tratamiento, y tienden a resolverse después de 2 a 4 semanas de terapia.

### Reacciones Adversas de la Droga en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones muy específicas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica y no deben ser comparados con los porcentajes en los ensayos clínicos de otra droga. La información de reacciones adversas a la droga de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con la droga y para aproximar porcentajes.

### Gel Tópico (Adapaleno) DIFFERIN® 0,3%

En un ensayo clínico Fase III con control de placebo y activo, multicéntrico, se controlaron los signos y síntomas de irritación cutánea local en 258 pacientes adultos con acné que usaron gel tópico de DIFFERIN® 0,3% una vez al día por 12 semanas. De los pacientes que experimentaron irritación cutánea (eritema, descamación, sequedad, y/o ardor/ picazón), la mayoría de los casos fueron leves a moderados en severidad, aparecieron la primera semana de tratamiento, y disminuyeron posteriormente. En un estudio de seguridad abierto de un año de 551 pacientes con acné vulgaris que usaron DIFFERIN® 0,3%, el patrón de eventos adversos fue similar al del estudio controlado de 12 semanas. El porcentaje de sujetos que experimentó irritación cutánea (descamación, eritema, sequedad y/ o picazón/ ardor) mayor que en la admisión, fue más alto después de una semana de tratamiento y disminuyó posteriormente, continuando la disminución durante el período de tratamiento de un año.

**Tabla 1: Eventos Adversos Relacionados de Estudios Abiertos, con Control de Vehículo y Activo**

	DIFFERIN 0,3% gel de Adapaleno al 0,3% n = 1087 (%)	DIFFERIN Gel de Adapaleno al 0,1% n = 1463 (%)	DIFFERIN Crema de Adapaleno al 0,1% n = 311 (%)	Vehículo Gel n = 134 (%)
Nº Total (%) de Sujetos con Evento(s) Adverso(s) Relacionado(s) <sup>1</sup>	267 (24,6%)	153 (10,5%)	16 (5,1%)	6 (4,5%)
Piel y Apéndices	263 (24,2%)	164 (11,2%)	17 (5,5%)	6 (4,5%)
Piel seca	117 (10,8%)	58 (4,0%)	1 (0,3%)	2 (1,5%)
Eritema	27 (2,5%)	18 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Malestar dérmico	70 (10,8%)	40 (2,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Descamación	28 (2,6%)	9 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Prurito	18 (1,7%)	13 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Quemadura de sol	21 (1,9%)	13 (0,9%)	3 (1,0%)	2 (1,5%)
Dermatitis irritante	59 (5,4%)	33 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Irritación dérmica	0 (0%)	4 (0,4%)	5 (1,6%)	0 (0%)

<sup>1</sup> Relacionados = Posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados

**Casi todos los eventos adversos relacionados se observaron en el sistema corporal de Piel y Apéndices, y la mayoría fue de severidad leve a moderada**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Reacciones Adversas de la Droga Menos Frecuentes en los Ensayos Clínicos (< 1%)

Los siguientes eventos menos comunes han sido designados como relacionados (posiblemente, probablemente, definitivamente) con el tratamiento con DIFFERIN® 0,3%, considerando a todos los pacientes en los ensayos clínicos con acné vulgaris:

- Piel y Apéndices: Eczema, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, edema dérmico, dermatitis, acné, empeoramiento de la patología tratada, urticaria, decoloración dérmica, seborrea, herpes simple, rash vesicular, edema de párpados, ardor/ picazón.
- Cuerpo como Unidad: Dolor, edema facial.
- Sentidos Especiales: Dolor ocular, queratoconjuntivitis.
- Hematología y Química Clínica Anormales: No se observaron valores anormales significativos en estudios controlados a corto plazo ni en el estudio de seguridad a largo plazo.

### Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

- Piel y apéndices: Dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de piel, hinchazón de la piel.
- Trastornos oculares: irritación de los párpados, eritema de los párpados, prurito de los párpados, hinchazón de los párpados.
- Los siguientes eventos adversos graves, inesperados, aislados (un informe cada uno) han sido designados como probablemente / posiblemente relacionados con el tratamiento con una formulación tópica de Adapaleno: papiledema, hepatitis / colestasia, convulsiones, trastornos fetales.

SISTEMA CORPORAL (MEDDRA)	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Desordenes de la Piel y tejidos subcutáneos	Común (≥1/100 a <1/10)	Piel seca Irritación de la piel Sensación de quemazón en la piel Eritema
	Poco comunes (≥1/1000 a <1/100)	Dermatitis por contacto Sensación de incomodidad Quemadura solar Prurito Descamación de la piel Acné
	Desconocida*	Dermatitis alérgica (Dermatitis alérgica por contacto) Dolor de la piel Sudoración de la piel Quemadura en el sitio de aplicación ** Hipopigmentación de la piel Hiperpigmentación de la piel
Desordenes oculares	Desconocida*	Irritación palpebral Eritema palpebral Prurito palpebral

Acta No. 17 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<b>Sudoración palpebral</b>
<b>Desordenes del sistema inmune</b>	<b>Desconocida*</b>	<b>Reacción Anafiláctica Angioedema</b>

\*Datos recopilados postmarketing

\*\* La mayoría de los casos de Quemadura en el Sitio de aplicación fueron quemaduras superficiales, pero han sido reportadas reacciones de quemadura de segundo grado.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

### EFFECTOS COLATERALES Y QUE HACER CON ELLOS:

Puede suceder que DIFFERIN® 0,3% cause algún enrojecimiento, ardor, o descamación al comienzo de su uso (2-4 semanas). Esto ocurre cuando su piel se ajusta a la acción del medicamento de desobstruir los poros obstruidos. Si estos problemas continúan o empeoran, consulte con su médico. Él/ ella puede recomendarle un cambio en su dosis, o en la frecuencia de uso del medicamento.

DIFFERIN® 0,3% también puede causar irritación dérmica, piel seca, o puede aumentar su probabilidad a la quemadura de sol.

Efectos colaterales serios, qué tan a menudo suceden y qué hacer con respecto a ellos:

Síntoma/efecto		Consulte con su médico o farmacéutico		Deje de utilizar la droga y consulte con su médico o farmacéutico
		Solo si es severo	En todos los casos	
Poco frecuente	La piel se torna muy seca, roja, hinchada o ampollada			✓

Esta no es una lista completa de efectos colaterales. Para cualquier efecto no esperado mientras toma DIFFERIN 0,3%, contáctese con su médico o farmacéutico.

### Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

- Piel y apéndices: dermatitis alérgica (dermatitis alérgica de contacto), dolor de piel, hinchazón de la piel, piel seca, irritación de la piel, sensación de quemazón en la piel, eritema, sensación de incomodidad en la piel, quemadura por el sol, prurito, descamación de la piel, acné, sudoración, hipopigmentación e hiperpigmentación.
- Trastornos oculares: irritación de los párpados, eritema de los párpados, prurito de los párpados, hinchazón de los párpados, sudoración de los párpados.
- Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica y angioedema
- Los siguientes eventos adversos graves, inesperados, aislados (un informe cada uno) han sido designados como probablemente / posiblemente relacionados con el tratamiento con una formulación tópica de Adapaleno: papiledema, hepatitis / colestasia, convulsiones, trastornos fetales.

### Nuevas interacciones

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## INFORMACION PARA PACIENTE

### Interacciones con este medicamento

#### Interacciones Droga-Droga

##### General:

No se han descrito interacciones con otros medicamentos que puedan ser administrados por vía cutánea, en forma conjunta con DIFFERIN® gel o crema. La absorción de Adapaleno a través de la piel humana es baja, por lo cual es improbable que exista interacción con medicamentos sistémicos.

Como DIFFERIN® 0,3% puede causar irritación localizada, es posible que el uso de limpiadores abrasivos, agentes secantes fuertes o productos irritantes, al mismo tiempo, pueda producir un aumento de la irritación.

Debe tener particular cuidado cuando use preparaciones que contengan azufre, resorcinol o ácido salicílico con el gel tópico DIFFERIN® 0,3%. Si se han empleado estas preparaciones, debe esperar para comenzar la terapia con DIFFERIN® hasta que los efectos de dichas preparaciones hayan disminuido. En base al asesoramiento de su médico, se pueden emplear otros tratamientos tópicos anti- acné (por ejemplo, solución tópica de eritromicina, solución tópica de fosfato de clindamicina al 1% o productos de peróxido de benzoilo en concentraciones de hasta el 10%) por la mañana cuando se use el gel tópico DIFFERIN® 0,3% por la noche.

#### Interacciones Droga-Hierba

No se han establecido interacciones con productos herbáceos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión INV -01-2023 y la información para prescribir versión allegados mediante radicado No. 20231025428.

#### 3.1.9.5 VELETRI® 1.5 MG

Expediente : 20114026  
Radicado : 20231026813  
Fecha : 09/02/2023  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

##### Composición:

Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente a epoprostenol de 1,5 mg

Forma farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

##### Indicaciones:

Diálisis renal: veletri® se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleva a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraíndique por otro motivo.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión arterial pulmonar: veletri® está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (pah por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional iii-iv de la OMS y pah de etiología idiopática o hereditaria o pah asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Veletri está indicado para: hipertensión arterial pulmonar veletri está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (hap) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional iii-iv de la OMS y pah de etiología idiopática o hereditaria o pah asociada a enfermedad de tejido conectivo diálisis renal veletri se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.

Contraindicaciones:

Veletri está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Con insuficiencia cardiaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo. Veletri no debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

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 Versión ESP Noviembre 2022 allegado mediante radicado No. 20231026813
- Información para prescribir Versión ESP Noviembre 2022 allegado mediante radicado No. 20231026813

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión arterial pulmonar

VELETRI® está indicado únicamente para infusión continua por vía intravenosa.

El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Búsqueda de dosis de corta duración (aguda)

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este proceso se debe realizar en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.

Para determinar la velocidad de infusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica. La infusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si la velocidad de infusión inicial de 2 ng/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

#### Infusión continua de larga duración

La infusión continua de larga duración de VELETRI® se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar infusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central. Las infusiones de larga duración se deben iniciar a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de infusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 ng/kg/min o inferior, la infusión de larga duración debe comenzar con 1 ng/kg/min.

#### Ajustes de dosis:

Los cambios en la velocidad de infusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de VELETRI®.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de infusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de infusión, se debe observar al paciente, controlando la presión arterial en bipedestación y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la infusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con la dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de infusión, aunque las reacciones adversas se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la retirada brusca de VELETRI® o grandes reducciones repentinas en las velocidades de infusión debido al riesgo de un posible efecto rebote potencialmente mortal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de infusión de VELETRI® se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

#### Diálisis renal

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



VELETRI® es adecuado solo para infusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha comprobado que la siguiente pauta de infusión es eficaz en adultos:

- Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos
- Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador

Se debe suspender la infusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de información específica sobre el uso de VELETRI® en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VELETRI® en niños menores de 18 años.

Forma de administración

La administración a largo plazo de VELETRI® se realiza por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. El paciente debe ser adecuadamente entrenado en todos los aspectos del cuidado del catéter venoso central, en la preparación aséptica de la solución inyectable intravenosa de VELETRI®, y en la preparación y el cambio del sistema de liberación del fármaco de la bomba y equipo de infusión.

Información adicional sobre posibles materiales adecuados, las bombas ambulatorias e instrucciones para conectar los sistemas de acceso i.v. para ser utilizado en la administración de VELETRI® se describen en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter

Se debe prestar especial atención a las recomendaciones en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y en lo siguiente ya que son una ayuda para reducir el riesgo de infecciones sanguíneas relacionadas con el catéter.

El cuidado del catéter venoso central y del lugar de salida del catéter debe seguir los principios médicos establecidos.

Se deben utilizar únicamente equipos de infusión con un filtro en línea de 0.22 micras situado entre la bomba de infusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofóbica polietersulfona. El equipo de infusión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Preparación de la solución inyectable intravenosa de VELETRI®

Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. Las soluciones reconstituidas se deben diluir inmediatamente hasta la concentración final.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

VELETRI® no se debe administrar como inyección en bolo.

## Nuevas precauciones o advertencias

### Precauciones

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

El pH de la “solución lista para usar” diluida disminuye con la dilución, desde 12.0 para una concentración de 90000 ng/mL, 11.7 para una concentración de 45000 ng/mL a 11.0 para una concentración de 3000 ng/mL. Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

Debido al pH elevado de las soluciones finales para infusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consiguiente de daño tisular.

VELETRI® es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la infusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

VELETRI® es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo que se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de VELETRI®, se debe reducir la dosis o interrumpir la infusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia (ver sección Sobredosis).

Durante la administración de VELETRI® se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

VELETRI® puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de infusión a la que se administra VELETRI®.

Los efectos de VELETRI® sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados (ver sección Reacciones adversas).

#### Hipertensión arterial pulmonar

Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. VELETRI® no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis (ver sección Contraindicaciones).

Se debe evitar una retirada o una interrupción brusca de la infusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte (ver sección Posología y forma de administración).

VELETRI® se administra en infusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de infusión portátil. En consecuencia, el tratamiento con VELETRI® requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de VELETRI® pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar VELETRI® en la hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con VELETRI® se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de infusión.

#### Diálisis renal

El efecto hipotensor de VELETRI® se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con VELETRI®, hay que asegurarse de que el gasto cardíaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.

VELETRI® no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables algunas determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

#### Sodio

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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se enumeran, a continuación, por sistemas de clasificación órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), poco frecuentes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$  ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ ), raras  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$  ( $\geq 0.01\%$  y  $< 0.1\%$ ), muy raras  $< 1/10000$  ( $< 0.01\%$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de VELETRI®) <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	localizaciones (por ejemplo, pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Esplenomegalia, hiperesplenismo
<b>Trastornos endócrinos</b>	
Muy raros	Hipertiroidismo
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Taquicardia <sup>2</sup> , bradicardia <sup>3</sup>
Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Frecuencia no conocida	Ascitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Boca seca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción cutánea
Poco frecuentes	Sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raros	Infección local*
Muy raros	Eritema en el lugar de la infusión*, oclusión del catéter i.v. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de glucosa en sangre

\*Asociado con el sistema de administración del epoprostenol

1. Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos Micrococcus).
2. Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5 ng/kg/min e inferiores.
3. Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

#### Nuevas Interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando VELETRI® se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una supervisión estándar de los anticoagulantes.

Los efectos vasodilatadores de VELETRI® pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, VELETRI® puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINE u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con VELETRI®.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con VELETRI®, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

**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 forma de administración

#### Posología

#### Hipertensión arterial pulmonar

**VELETRI® está indicado únicamente para infusión continua por vía intravenosa.**

**El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.**

#### Búsqueda de dosis de corta duración (aguda)

**Este proceso se debe realizar en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para determinar la velocidad de infusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica. La infusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis. Si la velocidad de infusión inicial de 2 ng/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

### Infusión continua de larga duración

La infusión continua de larga duración de VELETRI® se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar infusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central. Las infusiones de larga duración se deben iniciar a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de infusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 ng/kg/min o inferior, la infusión de larga duración debe comenzar con 1 ng/kg/min.

### Ajustes de dosis:

Los cambios en la velocidad de infusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de VELETRI®.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de infusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de infusión, se debe observar al paciente, controlando la presión arterial en bipedestación y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la infusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con la dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de infusión, aunque las reacciones adversas se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la retirada brusca de VELETRI® o grandes reducciones repentinas en las velocidades de infusión debido al riesgo de un posible efecto rebote potencialmente mortal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de infusión de VELETRI® se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

### **Diálisis renal**

**VELETRI® es adecuado solo para infusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.**

**Se ha comprobado que la siguiente pauta de infusión es eficaz en adultos:**

- Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos
- Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador

**Se debe suspender la infusión al final de la diálisis.**

**La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente.**

### **Pacientes de edad avanzada**

**No se dispone de información específica sobre el uso de VELETRI® en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.**

### **Población pediátrica**

**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VELETRI® en niños menores de 18 años.**

### **Forma de administración**

**La administración a largo plazo de VELETRI® se realiza por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. El paciente debe ser adecuadamente entrenado en todos los aspectos del cuidado del catéter venoso central, en la preparación aséptica de la solución inyectable intravenosa de VELETRI®, y en la preparación y el cambio del sistema de liberación del fármaco de la bomba y equipo de infusión.**

**Información adicional sobre posibles materiales adecuados, las bombas ambulatorias e instrucciones para conectar los sistemas de acceso i.v. para ser utilizado en la administración de VELETRI® se describen en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.**

### **Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter**

**Se debe prestar especial atención a las recomendaciones en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y en lo siguiente ya que son una ayuda para reducir el riesgo de infecciones sanguíneas relacionadas con el catéter.**

**El cuidado del catéter venoso central y del lugar de salida del catéter debe seguir los principios médicos establecidos.**

Se deben utilizar únicamente equipos de infusión con un filtro en línea de 0.22 micras situado entre la bomba de infusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofílica polietersulfona. El equipo de infusión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Preparación de la solución inyectable intravenosa de VELETRI®

Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. Las soluciones reconstituidas se deben diluir inmediatamente hasta la concentración final.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

VELETRI® no se debe administrar como inyección en bolo.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El pH de la “solución lista para usar” diluida disminuye con la dilución, desde 12.0 para una concentración de 90000 ng/mL, 11.7 para una concentración de 45000 ng/mL a 11.0 para una concentración de 3000 ng/mL. Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

Debido al pH elevado de las soluciones finales para infusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consiguiente de daño tisular.

VELETRI® es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la infusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

VELETRI® es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo que se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de VELETRI®, se debe reducir la dosis o interrumpir la infusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia (ver sección Sobredosis).

Durante la administración de VELETRI® se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**VELETRI® puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de infusión a la que se administra VELETRI®.**

**Los efectos de VELETRI® sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.**

**Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.**

**Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados (ver sección Reacciones adversas).**

#### **Hipertensión arterial pulmonar**

**Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. VELETRI® no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis (ver sección Contraindicaciones).**

**Se debe evitar una retirada o una interrupción brusca de la infusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte (ver sección Posología y forma de administración).**

**VELETRI® se administra en infusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de infusión portátil. En consecuencia, el tratamiento con VELETRI® requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.**

**Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de VELETRI® pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar VELETRI® en la hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con VELETRI® se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de infusión.**

#### **Diálisis renal**

**El efecto hipotensor de VELETRI® se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.**

**Durante la diálisis renal con VELETRI®, hay que asegurarse de que el gasto cardíaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.**



**VELETRI® no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables algunas determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.**

#### **Sodio**

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

#### **Nuevas Reacciones Adversas**

**Las reacciones adversas se enumeran, a continuación, por sistemas de clasificación órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), poco frecuentes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$  ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ ), raras  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$  ( $\geq 0.01\%$  y  $< 0.1\%$ ), muy raras  $< 1/10000$  ( $< 0.01\%$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de VELETRI®) <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas

	localizaciones (por ejemplo, pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Esplenomegalia, hiperesplenismo
<b>Trastornos endócrinos</b>	
Muy raros	Hipertiroidismo
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Taquicardia <sup>2</sup> , bradicardia <sup>3</sup>
Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Frecuencia no conocida	Ascitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Boca seca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción cutánea
Poco frecuentes	Sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raros	Infección local*
Muy raros	Eritema en el lugar de la infusión*, oclusión del catéter i.v. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de glucosa en sangre

**\*Asociado con el sistema de administración del epoprostenol**

1. Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos Micrococcus).
2. Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5 ng/kg/min e inferiores.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

### Nuevas Interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando VELETRI® se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una supervisión estándar de los anticoagulantes.

Los efectos vasodilatadores de VELETRI® pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, VELETRI® puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINE u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con VELETRI®.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con VELETRI®, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión ESP Noviembre 2022 y la información para prescribir Versión ESP Noviembre 2022 allegado mediante radicado No. 20231026813.

#### 3.1.9.6 CONCERTA® TABLETAS DE 36 MG CONCERTA® TABLETAS DE 18 MG

Expediente : 19930312 / 19930311  
Radicado : 20231034484 / 20231034478  
Fecha : 17/02/2023  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene capa 1 medicamento: metilfenidato clorhidrato 7,52 mg, capa 2 medicamento: metilfenidato clorhidrato 20,48 mg, película de recubrimiento con medicamento: metilfenidato clorhidrato 8,0 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

#### Indicaciones:

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (daha), en niños, jóvenes y adultos.

Contraindicaciones:

Concerta® está contraindicado: ·en pacientes con ansiedad, tensión y agitación marcadas, porque el medicamento puede agravar estos síntomas · en pacientes con hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a otros componentes del producto · en pacientes con glaucoma· durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (mao), y también como mínimo en los 14 días que siguen a la suspensión de un inhibidor de la (mao) (puede sobrevenir una crisis hipertensiva).

2- advertencias y precauciones: ·tics motores y verbales y empeoramiento del síndrome de tourettelos estimulantes del sistema nervioso central (snc), incluido el metilfenidato, se han asociado con la aparición o la exacerbación de tics motores y verbales. También se ha reportado el empeoramiento del síndrome de tourette. Se recomienda evaluar los antecedentes familiares, y evaluar clínicamente al paciente para evidenciar tics o el síndrome de tourette antes de iniciar la terapia con metilfenidato. Se recomienda monitorear de forma regular en caso de emergencia o empeoramiento de los tics o del síndrome de tourette durante el tratamiento con metilfenidato en cada ajuste de dosis o en cada visita y discontinuar el tratamiento si es apropiado clínicamente

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 Versión ESP noviembre 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir Versión ESP noviembre 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.

Screening Pre-tratamiento

En los adultos que comiencen a tomar CONCERTA®, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.

Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gráfico de crecimiento (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo), deben estar documentados en la historia completa.

#### Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

#### Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de CONCERTA® es 54 mg en niños.

La dosis máxima diaria de CONCERTA® es 72 mg en adultos.

#### Posología

##### Niños

Niños que no han utilizado metilfenidato: CONCERTA® puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

##### Adultos

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Adultos que no han utilizado metilfenidato: CONCERTA® puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los adultos que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato: La dosis recomendada de CONCERTA® para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, dosis de 15 a 60 mg/día, se indica en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico.

TABLA 1

Recomendaciones para la conversión de dosis desde otros regímenes con clorhidrato de metilfenidato, donde estén disponibles, a CONCERTA®

Dosis diaria previa de clorhidrato de metilfenidato	Dosis recomendada de CONCERTA®
5 mg de Metilfenidato tres veces al día	18 mg una vez al día
10 mg de Metilfenidato tres veces al día	36 mg una vez al día
15 mg de Metilfenidato tres veces al día	54 mg una vez al día
20 mg de Metilfenidato tres veces al día	72 mg una vez al día

Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe discontinuar el uso del fármaco.

#### Utilización a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se discontinúa durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en pacientes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se discontinúe temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al discontinuar temporal o permanentemente el medicamento.

#### Reducción de la dosis y discontinuación del tratamiento

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o discontinuar la administración.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en ancianos. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. CONCERTA® no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia hepática

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

##### Niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

#### Forma de administración

CONCERTA® se administra por vía oral una vez al día por la mañana.

CONCERTA® se puede administrar con o sin alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas)

CONCERTA® se debe ingerir entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6- 18 años).

#### Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

generalmente se discontinúa durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al discontinuar temporal o permanentemente el fármaco.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. CONCERTA® no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

#### Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

#### Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos y se deben someter a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardíaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de estudios clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control.

También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de estudios clínicos, no se puede descartar la posibilidad de

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca. Ver sección Contraindicaciones para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco pediátrico (ver sección Contraindicaciones).

**Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves**

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

**Adultos**

Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tienen una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardíacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

**Mal uso y acontecimientos cardiovasculares**

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

**Trastornos cerebrovasculares**

Ver sección Contraindicaciones para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral.

#### Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección Posología y forma de administración). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado discontinuar el tratamiento.

#### Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

#### Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maníacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección Reacciones adversas). Si aparecen síntomas maníacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

#### Comportamiento agresivo u hostil

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección Reacciones adversas). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios



de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

#### Tendencia suicida

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

#### Tics

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección Reacciones adversas). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

#### Ansiedad, agitación o tensión

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección Reacciones adversas). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La ansiedad ha llevado a la discontinuación de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

#### Formas de trastorno bipolar

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba sección Trastornos Psiquiátricos y sección Posología y forma de administración). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

#### Crecimiento

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección Reacciones adversas).

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

#### Convulsiones

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

#### Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

#### Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe discontinuar el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

#### Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de opositor-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables,

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

#### Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión, así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

#### Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de CONCERTA®

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

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

#### Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

#### Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

#### Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la discontinuación del tratamiento (ver sección Reacciones adversas).

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que la tableta de liberación extendida [prolongada] de CONCERTA® es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para ingerir las tabletas. Se han notificado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de fármacos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

Debido al diseño de liberación prolongada de la tableta, CONCERTA® sólo se debe utilizar en pacientes que puedan ingerir la tableta entera. Se debe informar a los pacientes de que deben ingerir la tableta de CONCERTA® entera con ayuda de líquidos. Las tabletas no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta de la tableta se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a una tableta.

## Nuevas Reacciones Adversas

### Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de CONCERTA® y los que se han notificado con otras formulaciones de clorhidrato de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de CONCERTA® y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

### Estimación de frecuencias:

Muy frecuente	( $\geq 1/10$ )
Frecuente	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Poco frecuente	( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Rara	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )
Muy rara	( $< 1/10.000$ )
No conocida	(no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior <sup>#</sup> , sinusitis <sup>#</sup>				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia <sup>†</sup> , leucopenia <sup>†</sup> , trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito, exantema y erupciones			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*		Anorexia, disminución del apetito <sup>†</sup> , reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, nerviosismo	Labilidad emocional, agresividad, agitación*, ansiedad <sup>†</sup> , depresión <sup>†#</sup> , irritabilidad, comportamiento anormal, cambios de humor, tics*, insomnio inicial <sup>#</sup> , comportamiento depresivo <sup>#</sup> ,	Trastornos psicóticos*, alucinación auditiva, visual y táctil*, enfado, ideación suicida*, humor alterado, intranquilidad <sup>†</sup> , tristeza, empeoramiento de tics preexistentes del	Manía <sup>††</sup> desorientación, trastornos de la libido, estado de confusión <sup>†</sup>	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado) <sup>††</sup> , humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía <sup>†</sup> , comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	Delirios <sup>††</sup> , trastornos del pensamiento*, dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



		disminución de la libido <sup>¶</sup> , tensión <sup>¶</sup> , bruxismo <sup>¶</sup> , ataque de pánico <sup>¶</sup>	Síndrome de Tourette <sup>*</sup> , logorrea, hipervigilancia, trastornos del sueño			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, parestesia <sup>¶</sup> , cefalea tensional <sup>¶</sup>	Sedación, temblor <sup>†</sup> , letargia <sup>¶</sup>		Convulsión, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro).	Trastornos cerebrovasculares <sup>*†</sup> (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsión del Gran Mal <sup>*</sup> , migraña <sup>†</sup> , disfemia

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la visión		Trastorno en la acomodación <sup>#</sup>	Visión borrosa <sup>†</sup> , sequedad ocular <sup>#</sup>	Dificultades de acomodación visual, discapacidad visual, diplopía		Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo <sup>#</sup>				
Trastornos cardíacos*		Arritmia, taquicardia, palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardíaca, infarto de miocardio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares <sup>†</sup> , extrasístoles <sup>†</sup>
Trastornos vasculares*		Hipertensión	Sofoco <sup>#</sup>		Arteritis cerebral y/o oclusión, sensación de frío <sup>†</sup> , Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor orofaríngeo	Disnea <sup>†</sup>			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dolor Abdominal superior, diarrea, náusea <sup>†</sup> , malestar abdominal, vómito, boca seca <sup>†</sup> , dispepsia <sup>#</sup>	Estreñimiento <sup>†</sup>			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina Aminotransferasa <sup>#</sup>	Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre <sup>†</sup>	

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, prurito, exantema, urticaria, <u>Hiperhidrosis</u> <sup>†</sup>	Angioedema, enfermedad bullar, trastorno exfoliativo	<u>Erupción macular</u> , <u>eritema</u>	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea recurrente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, tensión muscular <sup>#</sup> , espasmos musculares <sup>#</sup>	Mialgia <sup>†</sup> , tensión muscular		Calambres musculares	Trismus <sup>^</sup>
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, polaquiuria			Incontinencia
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Disfunción eréctil <sup>#</sup>		Ginecomastia		Priapismo*, aumento de las erecciones*, erecciones prolongadas*
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, fatiga <sup>†</sup> , irritabilidad <sup>#</sup> , sensación de nerviosismo <sup>#</sup> , astenia <sup>#</sup> , sed <sup>#</sup>	Dolor de pecho		Muerte cardíaca súbita*	Malestar torácico <sup>†</sup> , hiperpirexia
Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, disminución de peso*	Murmullo cardíaco*		Disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal	

\*Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo

# Frecuencia obtenida a partir de los estudios clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.

†Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.

^Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Nuevas interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

## Interacciones farmacodinámicas

### Fármacos antihipertensivos

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

### Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección Contraindicaciones), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

### Uso con alcohol

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos in vitro indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloreuro de las tabletas de CONCERTA®. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloreuro tras la ingestión oral de CONCERTA® junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

### Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se debe discontinuar el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

#### Uso con anestésicos halogenados

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardíaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

#### Uso con agonistas alfa-2 de acción central (por ejemplo, clonidina)

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de acción central.

#### Uso con fármacos dopaminérgicos

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

**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 forma de administración

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

#### Screening Pre-tratamiento

**En los adultos que comiencen a tomar CONCERTA®, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo), deben estar documentados en la historia completa.

#### Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

#### Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de CONCERTA® es 54 mg en niños.  
La dosis máxima diaria de CONCERTA® es 72 mg en adultos.

#### Posología

##### Niños

Niños que no han utilizado metilfenidato: CONCERTA® puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

#### Adultos

Adultos que no han utilizado metilfenidato: CONCERTA® puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los adultos que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato: La dosis recomendada de CONCERTA® para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, dosis de 15 a 60 mg/día, se indica en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico.

TABLA 1

Recomendaciones para la conversión de dosis desde otros regímenes con clorhidrato de metilfenidato, donde estén disponibles, a CONCERTA®

Dosis diaria previa de clorhidrato de metilfenidato	Dosis recomendada de CONCERTA®
5 mg de Metilfenidato tres veces al día	18 mg una vez al día
10 mg de Metilfenidato tres veces al día	36 mg una vez al día
15 mg de Metilfenidato tres veces al día	54 mg una vez al día
20 mg de Metilfenidato tres veces al día	72 mg una vez al día

Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe discontinuar el uso del fármaco.

#### Utilización a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se discontinúa durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en pacientes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se discontinúe temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente

(en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al discontinuar temporal o permanentemente el medicamento.

### Reducción de la dosis y discontinuación del tratamiento

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o discontinuar la administración.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en ancianos. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. CONCERTA® no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

#### Insuficiencia hepática

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Insuficiencia renal

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

#### Niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### Forma de administración

CONCERTA® se administra por vía oral una vez al día por la mañana.

CONCERTA® se puede administrar con o sin alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas)

CONCERTA® se debe ingerir entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6- 18 años).

### Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se discontinúa durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al discontinuar temporal o permanentemente el fármaco.

### Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **CONCERTA®** no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

### Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos y se deben someter a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardíaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de estudios clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control.

También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de estudios clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Ver sección Contraindicaciones para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre- existentes, a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco pediátrico (ver sección Contraindicaciones).

**Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves**

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

#### **Adultos**

Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tienen una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardíacos graves.

Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

#### **Mal uso y acontecimientos cardiovasculares**

**El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Trastornos cerebrovasculares

Ver sección Contraindicaciones para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral.

## Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección Posología y forma de administración). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado discontinuar el tratamiento.

## Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

## Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maníacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección Reacciones adversas). Si aparecen síntomas maníacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Comportamiento agresivo u hostil**

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección Reacciones adversas). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

### **Tendencia suicida**

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

### **Tics**

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección Reacciones adversas). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

### **Ansiedad, agitación o tensión**

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección Reacciones adversas). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La ansiedad ha llevado a la discontinuación de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

### **Formas de trastorno bipolar**

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba sección Trastornos Psiquiátricos y sección Posología y forma de administración). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

#### **Crecimiento**

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección Reacciones adversas).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

#### **Convulsiones**

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

#### **Priapismo**

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

#### **Uso con medicamentos serotoninérgicos**

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe discontinuar el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

#### **Abuso, mal uso y tráfico**

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de opositor-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

#### Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión, así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

#### Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de CONCERTA®

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

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

#### Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

#### Dopaje

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

#### Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la discontinuación del tratamiento (ver sección Reacciones adversas).

#### Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que la tableta de liberación extendida [prolongada] de CONCERTA® es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para ingerir las tabletas. Se han notificado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de fármacos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

Debido al diseño de liberación prolongada de la tableta, CONCERTA® sólo se debe utilizar en pacientes que puedan ingerir la tableta entera. Se debe informar a los pacientes de que deben ingerir la tableta de CONCERTA® entera con ayuda de líquidos. Las tabletas no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta de la tableta se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a una tableta.

#### Nuevas Reacciones Adversas

##### Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de CONCERTA® y los que se han notificado con otras formulaciones de clorhidrato de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de CONCERTA® y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

##### Estimación de frecuencias:

Muy frecuente           (≥1/10)  
Frecuente               (≥1/100 a <1/10)

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )  
 Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )  
 Muy rara ( $< 1/10.000$ )  
 No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior <sup>‡</sup> , sinusitis <sup>‡</sup>				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia <sup>†</sup> , leucopenia <sup>†</sup> , trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito, exantema y erupciones			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <sup>*</sup>		Anorexia, disminución del apetito <sup>†</sup> , reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños <sup>*</sup>				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, nerviosismo	Labilidad emocional, agresividad, agitación <sup>*</sup> , ansiedad <sup>*†</sup> , depresión <sup>*‡</sup> , irritabilidad, comportamiento anormal, cambios de humor, tics <sup>*</sup> , insomnio inicial <sup>‡</sup> , comportamiento depresivo <sup>‡</sup> ,	Trastornos psicóticos <sup>*</sup> , alucinación auditiva, visual y táctil <sup>*</sup> , enfado, ideación suicida <sup>*</sup> , humor alterado, intranquilidad <sup>†</sup> , tristeza, empeoramiento de tics preexistentes del	Manía <sup>*†</sup> desorientación, trastornos de la libido, estado de confusión <sup>†</sup>	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado) <sup>*†</sup> , humor depresivo transitorio <sup>*</sup> , pensamientos anormales, apatía <sup>†</sup> , comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	Delirios <sup>*†</sup> , trastornos del pensamiento <sup>*</sup> , dependencia. Se han descrito casos de abuso con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata

Acta No. 17 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		disminución de la libido <sup>¶</sup> , tensión <sup>¶</sup> , bruxismo <sup>¶</sup> , ataque de pánico <sup>¶</sup>	Síndrome de Tourette*, logorrea, hipervigilancia, trastornos del sueño			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, parestesia <sup>¶</sup> , cefalea tensional <sup>¶</sup>	Sedación, temblor <sup>†</sup> , letargia <sup>¶</sup>		Convulsión, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro).	Trastornos cerebrovasculares <sup>††</sup> (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsión del Gran Mal*, migraña <sup>†</sup> , disfemia

Acta No. 17 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la visión		Trastorno en la acomodación <sup>#</sup>	Visión borrosa <sup>†</sup> , sequedad ocular <sup>#</sup>	Dificultades de acomodación visual, discapacidad visual, diplopía		Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo <sup>#</sup>				
Trastornos cardiacos <sup>†</sup>		Arritmia, taquicardia, palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardiaca, infarto de miocardio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares <sup>†</sup> , extrasístoles <sup>†</sup>
Trastornos vasculares <sup>†</sup>		Hipertensión	Sofoco <sup>#</sup>		Arteritis cerebral y/o oclusión, sensación de frío <sup>†</sup> , Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor orofaríngeo	Disnea <sup>†</sup>			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dolor Abdominal superior, diarrea, náusea <sup>†</sup> , malestar abdominal, <u>vómito</u> , boca seca <sup>†</sup> , dispepsia <sup>#</sup>	Estreñimiento <sup>†</sup>			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanina Aminotransferasa <sup>#</sup>	Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre <sup>†</sup>	

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, prurito, exantema, urticaria, <u>Hiperhidrosis</u> <sup>†</sup>	Angioedema, enfermedad bullar, trastorno exfoliativo	<u>Erupción macular</u> , <u>eritema</u>	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea recurrente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, tensión muscular <sup>#</sup> , espasmos musculares <sup>#</sup>	Mialgia <sup>†</sup> , tensión muscular		Calambres musculares	Trismus <sup>^</sup>
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, polaquiuria			Incontinencia
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Disfunción eréctil <sup>#</sup>		Ginecomastia		Priapismo*, aumento de las erecciones*, erecciones prolongadas*
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, fatiga <sup>†</sup> , irritabilidad <sup>#</sup> , sensación de nerviosismo <sup>#</sup> , astenia <sup>#</sup> , sed <sup>#</sup>	Dolor de pecho		Muerte cardíaca súbita*	Malestar torácico <sup>†</sup> , hiperpirexia
Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, disminución de peso*	Murmullo cardíaco*		Disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal	

\*Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo

# Frecuencia obtenida a partir de los estudios clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.

†Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.

^Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### Nuevas interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 17 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

## Interacciones farmacodinámicas

### Fármacos antihipertensivos

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

### Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección Contraindicaciones), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

### Uso con alcohol

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos in vitro indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloreuro de las tabletas de CONCERTA®. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloreuro tras la ingestión oral de CONCERTA® junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se debe discontinuar el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

### Uso con anestésicos halogenados

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardíaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

### Uso con agonistas alfa-2 de acción central (por ejemplo, clonidina)

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de acción central.

### Uso con fármacos dopaminérgicos

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión ESP noviembre 2022 y la información para prescribir Versión ESP noviembre 2022 allegados mediante radicado inicial.

Siendo las 16:00 del día 20 de octubre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

Acta No. 17 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**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

Acta No. 17 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16