

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 07 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 24, 25 Y 26 DE ABRIL DE 2024

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 06 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 BREZTRI® AEROSPHERE

Expediente : 20217278
Radicado : 20211254583 / 20231210920
Fecha : 09/08/2023
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

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

Forma farmacéutica: suspensión para inhalación

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Deterioro de la enfermedad

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

Transferencia desde la terapia oral

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

Broncoespasmo paradójico

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

No es para uso agudo

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

Efectos cardiovasculares

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

Efectos sistémicos

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

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

Hipopotasemia e hiperglicemia

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

Actividad anticolinérgica

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

Insuficiencia renal

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

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

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

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

Neumonía

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen en forma de tabla de las reacciones adversas

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

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

Frecuencia	SOC	Término MedDRA
Frecuentes ≥1% a <10%	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Candidiasis oral Neumonía
	<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperglicemia
	<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad, insomnio
	<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disfonía, tos
	<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares
	Poco frecuentes ≥0.1% a <1%	<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, agitación, inquietud, nerviosismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Tembor, mareos
<i>Trastornos cardíacos</i>		Angina de pecho, taquicardia, arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Irritación faríngea, broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Boca seca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Equimosis
Muy raras <0,01%	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Retención urinaria
	<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico
	<i>Trastornos endocrinos:</i>	Signos o síntomas producidos por los efectos sistémicos de los glucocorticoides, p. ej., hipofunción de la glándula suprarrenal
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Conducta anormal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Interacciones:

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

Medicamentos para la EPOC

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

Interacciones metabólicas

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

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas que afecten a los mecanismos de excreción renal. In vitro, el glicopirronio es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de su exposición sistémica total (AUC_{0-t}) del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración concomitante de cimetidina.

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

Hipopotasemia inducida por medicamentos

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

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

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

Poblaciones especiales

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

Vía de administración: Inhalatoria bucal

Dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

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

Dosis olvidadas

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Población pediátrica:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Edad avanzada:

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

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el prospecto del paciente.

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

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

Condición de venta:

Venta Libre

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la respuesta al Auto No. 2023005870 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.4.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto paciente e instrucciones de uso Versión 1 Doc ID allegado mediante radicado No. 20211254583
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211254583

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211254583 / 20231210920 se presenta respuesta a al Auto No. 2023005870 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

numeral 3.1.4.1. con el fin de continuar con la evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario, inserto paciente e instrucciones de uso versión 1 doc id, información para prescribir versión clave 1-2021 y plan de gestión de riesgo versión 2 fecha de corte 15 de marzo de 2020 allegados mediante Radicado No. 20211254583 para la asociación budesonida/glicopirronio/formoterol fumarato dihidrato, 160/7.2/5.0 microgramos en inhalador presurizado de dosis medida.

La Sala encuentra que previamente evaluó la solicitud correspondiente al Radicado 20231130299 con la misma información allegada, por tanto, remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2.

La Sala aclara el concepto del Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2., en el sentido de corregir las concentraciones: en el sentido de que la concentración que se recomienda aprobar es:

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

Y la que se recomienda negar es:

“Cada dosis contiene budesonida 320 mcg, bromuro de Glicopirronio 9.0 mcg equivalentes a Glicopirronio 7.2 mcg, Formoterol Fumarato Dihidrato 5.0 mcg equivalentes a Formoterol Fumarato 4.8 mcg”.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 BILAXTEN 6 mg/ml colirio en solución

Expediente : 20258833
Radicado : 20231186187
Fecha : 14/07/2023
Interesado : FAES FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución contiene 6 mg de bilastina (cada gota contiene 0,2 mg de bilastina)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne. Este medicamento está indicado en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Bilastina es un principio activo antialérgico/antihistamínico y, aunque se administre por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Si se producen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento.

Tras la instilación de las gotas de Bilaxten en el saco conjuntival del ojo, la agudeza visual puede deteriorarse durante unos minutos debido a la formación de manchas.

Reacciones en el lugar de la administración:

Si se producen acontecimientos adversos en el lugar de administración, tales como irritación ocular, dolor, enrojecimiento o cambios en la visión, o si el estado del paciente empeora, deberá considerarse la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes, por lo que este medicamento no deberá utilizarse en estos grupos de edad.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos

En los estudios clínicos realizados con bilastina de 6 mg/mL colirio en solución, 682 pacientes recibieron una dosis al día durante hasta 8 semanas. Se puede esperar que aproximadamente el 9,7 % de los pacientes experimenten reacciones adversas asociadas al uso de bilastina 6 mg/mL colirio en solución. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave o severo.

Lista tabulada de reacciones adversas en adultos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea
Trastornos oculares	Ojo seco Secreción ocular Irritación ocular Aumento del lagrimeo Molestias oculares

Durante el período de post-comercialización de las formulaciones orales de bilastina se han observado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia no conocida.

Población pediátrica

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción. Teniendo en cuenta la baja exposición sistémica a bilastina tras su administración ocular, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante con otros medicamentos.

En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos oculares tópicos, deberá dejarse un intervalo de 5 minutos entre las aplicaciones sucesivas. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Lentes de contacto:

La compatibilidad física con las lentes de contacto se ha demostrado in vitro. Los pacientes pueden seguir utilizando lentes de contacto durante el tratamiento con este medicamento.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio para determinar la farmacocinética de bilastina (administración oral, comprimidos de 20 mg) en sujetos con insuficiencia renal y para evaluar si puede ser necesario un ajuste de dosis en estos pacientes. En base a los resultados de este estudio se puede concluir que se puede utilizar de forma segura y eficaz la misma dosis e intervalo de dosificación de bilastina oral, independientemente del IFG de los sujetos. Por tanto, no cabe esperar que sea necesario ajustar la dosis o que se produzcan problemas de seguridad en pacientes con insuficiencia renal que tomen bilastina 20 mg comprimidos y menos aún para la solución oftálmica, ya que las concentraciones plasmáticas son mucho más bajas.

Insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la principal responsable de la eliminación, cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Personas de edad avanzada

Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados de estudios de fase II y fase III para la forma oral de bilastina (comprimidos de 20 mg) en sujetos mayores de 65 años. No se han observado

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diferencias estadísticamente significativas en a la farmacocinética de bilastina en personas de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con la población adulta de edad comprendida entre 18 y 35 años.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Bilaxten se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis diaria recomendada en adultos es: una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día.

Duración del tratamiento

La mejoría en los signos y síntomas en respuesta al tratamiento con Bilaxten se produce habitualmente al cabo de pocos días, aunque en ocasiones se requiere un tratamiento más prolongado, de hasta 8 semanas. Una vez se ha conseguido mejorar los síntomas, el tratamiento debe continuar el tiempo necesario para mantener dicha mejoría. El tratamiento no debe prolongarse más de 8 semanas sin consultar al médico.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática y renal

Bilastina en la forma farmacéutica colirio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, no se espera que sea necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión Junio 2022 allegado mediante radicado No. 20231186187
- Ficha Técnica Versión Junio 2022 allegado mediante radicado No. 20231186187

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231186187 se solicita evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, asimismo aprobación de inserto Versión Junio 2022 y Ficha Técnica Versión Junio 2022 para el principio activo bilastina.

El interesado allega, como soporte para su solicitud, información preclínica (documentos 6-11) y clínica. Ésta incluye estudios fase 1, fase 2 (17-100-0002/BOFT- 0117/DR-CAC) y fase 3 (17-100-0012/BOFT- 0218/AC-CAC y BOFT-0418-SAFE). Argumenta en favor de su nueva forma farmacéutica y concentración en los siguientes términos (documento 66): “Para la conjuntivitis alérgica, la administración de antihistamínicos por vía tópica ocular reduce el riesgo de fatiga y somnolencia asociado con la administración oral debido a la menor biodisponibilidad sistémica de los medicamentos en las formulaciones de colirios. En general, la administración oral es menos efectiva y tarda más en aliviar los síntomas de la conjuntivitis alérgica que la administración tópica ocular (Abelson et al., 20004; Crampton 20035; Singh-Franco et al., 20096; Marmouz et al., 20117; Caceres 20088; Ousler et al., 20079).

La Sala encuentra que la información allegada soporta la eficacia y seguridad de la nueva forma farmacéutica y concentración. Por consiguiente, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada mL de solución contiene 6 mg de bilastina (cada gota contiene 0,2 mg de bilastina)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne.

Este medicamento está indicado en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias

Bilastina es un principio activo antialérgico/antihistamínico y, aunque se administre por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Si se producen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento.

Tras la instilación de las gotas de Bilaxten en el saco conjuntival del ojo, la agudeza visual puede deteriorarse durante unos minutos debido a la formación de manchas.

Reacciones en el lugar de la administración:

Si se producen acontecimientos adversos en el lugar de administración, tales como irritación ocular, dolor, enrojecimiento o cambios en la visión, o si el estado del paciente empeora, deberá considerarse la interrupción del tratamiento.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes, por lo que este medicamento no deberá utilizarse en estos grupos de edad.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos

En los estudios clínicos realizados con bilastina de 6 mg/mL colirio en solución, 682 pacientes recibieron una dosis al día durante hasta 8 semanas. Se puede esperar que aproximadamente el 9,7 % de los pacientes experimenten reacciones adversas asociadas al uso de bilastina 6 mg/mL colirio en solución. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave o severo.

Lista tabulada de reacciones adversas en adultos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea
Trastornos oculares	Ojo seco Secreción ocular Iritación ocular Aumento del lagrimeo Molestias oculares

Durante el período de post-comercialización de las formulaciones orales de bilastina se han observado reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia no conocida.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios de interacción. Teniendo en cuenta la baja exposición sistémica a bilastina tras su administración ocular, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante con otros medicamentos.

En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos oculares tópicos, deberá dejarse un intervalo de 5 minutos entre las aplicaciones sucesivas. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Lentes de contacto:

La compatibilidad física con las lentes de contacto se ha demostrado in vitro. Los pacientes pueden seguir utilizando lentes de contacto durante el tratamiento con este medicamento.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio para determinar la farmacocinética de bilastina (administración oral, comprimidos de 20 mg) en sujetos con insuficiencia renal y para evaluar si puede ser necesario un ajuste de dosis en estos pacientes. En base a los resultados de este estudio se puede concluir que se puede utilizar de forma segura y eficaz la misma dosis e intervalo de dosificación de bilastina oral, independientemente del IFG de los sujetos. Por tanto, no cabe esperar que sea necesario ajustar la dosis o que se produzcan problemas de seguridad en pacientes con insuficiencia renal que tomen bilastina 20 mg comprimidos y menos aún para la solución oftálmica, ya que las concentraciones plasmáticas son mucho más bajas.

Insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la principal responsable de la eliminación, cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Personas de edad avanzada

Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados de estudios de fase II y fase III para la forma oral de bilastina (comprimidos de 20 mg) en sujetos mayores de 65 años. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bilastina en personas de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con la población adulta de edad comprendida entre 18 y 35 años.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Bilaxten se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia

Vía de administración: Oftálmica

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis diaria recomendada en adultos es: una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día.

Duración del tratamiento

La mejoría en los signos y síntomas en respuesta al tratamiento con Bilaxten se produce habitualmente al cabo de pocos días, aunque en ocasiones se requiere un tratamiento más prolongado, de hasta 8 semanas. Una vez se ha conseguido mejorar los síntomas, el tratamiento debe continuar el tiempo necesario para mantener dicha mejoría. El tratamiento no debe prolongarse más de 8 semanas sin consultar al médico.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática y renal

Bilastina en la forma farmacéutica colirio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, no se espera que sea necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina colirio en solución en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

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

3.1.5.2 APRONAX® PRO TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20217755
Radicado : 20211270364 / 20231211630 / 20231220742
Fecha : 17/08/2023
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación modificada contiene naproxeno Sódico 660 mg. Compuesta por una capa de liberación inmediata que contiene naproxeno Sódico 264,00 mg y una capa de liberación retardada que contiene naproxeno Sódico 396,00 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Para el tratamiento del dolor como el dolor muscular y dolor corporal, dolor de espalda, dolor menstrual, dolor de muela y extracciones dentales, dolor asociado con resfriado común y gripa o cirugía menor, artritis menor y dolor reumático y dolor después del trauma.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Manejo del dolor perioperatorio de derivación coronaria.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso

El dolor de origen gastrointestinal no es una indicación para el naproxeno sódico/naproxeno.

Advertencias generales

En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima.

No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre y por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

Se debe evitar el uso de naproxeno sódico/naproxeno, concomitante con AINES, incluso con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos indeseables pueden ser minimizados al usar la dosis efectiva más baja para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal

El sangrado GI, ulceración o perforación, la cual puede ser fatal, ha sido reportada con todos los AINES en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos GI serios.

El riesgo del sangrado GI, ulceración o perforación es mayor con el aumento de dosis de AINES, en pacientes con una historia de úlcera, particularmente, si se complica con hemorragia o perforación y en personas mayores. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Es necesario considerar para estos pacientes la terapia de combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

también para los pacientes que requieran concomitantemente aspirina a una baja dosis, u otros medicamentos como el aumento del riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con una historia de toxicidad GI, particularmente las personas de más edad deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente el sangrado GI) particularmente en las fases iniciales del tratamiento. Es necesario tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes, los cuales pueden aumentar el riesgo de la ulceración o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Cuando el sangrado GI o la ulceración se presenta en pacientes que reciben naproxeno sódico/naproxeno, el tratamiento se debe suspender.

Los AINEs se deben suministrar con cuidado en pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) dado que su condición se puede exacerbar.

Retención de sodio/fluidos en condiciones cardiovasculares y de edema periférico:
Es necesario tener cuidado (discusión con el médico) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una historia de hipertensión y/o falla cardíaca, se ha reportado retención de líquidos, hipertensión y edema asociados a la terapia de AINEs.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, no se puede excluir algún riesgo. No hay datos suficientes sobre los efectos de dosis bajas (naproxeno sódico 220 mg - 660 mg al día o naproxeno 200 mg - 600 mg al día) para sacar conclusiones firmes sobre los posibles riesgos tromboticos.

El Naproxeno puede atenuar el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Los pacientes deben hablar con su médico, si están siendo tratados con un régimen de ácido acetilsalicílico y planean tomar naproxeno sódico/naproxeno.

Reacciones de la piel

Reacciones serias de la piel, algunas de ellas fatales, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica han sido reportados raras veces en asociación con el uso de AINEs. Al parecer, los pacientes parecen tener un riesgo más alto de estas reacciones al inicio del curso de la terapia. El naproxeno sódico/naproxeno se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoide)

Las reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden tener lugar tanto en pacientes con y sin una historia de hipersensibilidad a la exposición a aspirina, otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o productos que contienen de naproxeno.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También se pueden presentar en individuos con historial de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma), rinitis, pólipos nasales, enfermedad alérgica, enfermedad respiratoria crónica o sensibilidad a la aspirina. Esto también se aplica para pacientes que presentan reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, urticaria con rasquiña) al naproxeno u otros AINEs. Las Reacciones anafilactoides, como la anafilaxis, pueden tener un resultado fatal.

Efectos hepáticos

Las reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales), han sido reportados con naproxeno sódico/naproxeno, así como con otros medicamentos e antiinflamatorios no esteroideos. Se ha reportado reactividad cruzada.

Efectos Hematológicos

Los efectos hematológicos adversos del naproxeno incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y eosinofilia. No obstante, no se ha relacionado una relación causal con el naproxeno; la agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica se ha presentado en pacientes que reciben naproxeno. El naproxeno puede inhibir la agregación de plaquetas y puede prolongar el tiempo de sangrado

Efectos Oculares

Los pacientes que reciben naproxeno han experimentado algunas perturbaciones visuales como opacidad de la córnea, papilitis, papiledema y neuritis óptica retrobulbar fueron reportados durante la experiencia posmercadeo.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores:

Las personas mayores presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

Mujeres que están embarazadas o planean quedar en embarazo.

Precauciones relacionadas con la fertilidad. Existe cierta evidencia de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa /síntesis de prostaglandinas pueden provocar trastornos en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible después de la suspensión del tratamiento.

Pacientes con historial médica:

Los pacientes con la siguiente historia médica adicional deberán estar bajo una supervisión adecuada y cuidadosa de su médico, al tomar naproxeno sódico/naproxeno.

- Quiénes toman otros analgésicos
- Quiénes toman esteroides
- Con trastornos de coagulación o quienes toman medicamentos que influyen la hemostasia
- Una terapia diurética intensa
- Con trastorno renal, hepático o cardíaco severo.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos/trastornos vasculares

Edema, hipertensión y falla cardíaca han sido reportados en asociación con el tratamiento del AINEs.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente a dosis altas y en un tratamiento a largo plazo) pueden estar asociados con un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto del miocardio o ataque isquémico).

Trastornos gastrointestinales

Los eventos adversos más comúnmente observados son por naturaleza de tipo gastrointestinal. Sobre todo, en personas mayores se pueden presentar úlceras pépticas, perforaciones y sangrado GI, algunas veces con desenlace fatal. Después de la administración se han reportado náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menos frecuencia se ha observado gastritis.

Trastornos del tejido subcutáneo y la piel

Reacciones de erupciones bullosas, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).

El naproxeno provoca un aumento transitorio, dosis dependiente y moderado de los tiempos de hemorragia. Sin embargo, estos valores a menudo no exceden el límite superior del rango de referencia.

Tabulación de efectos indeseables

Se han observado las siguientes reacciones adversas a los medicamentos con naproxeno o productos con naproxeno sódico, incluidos aquellos con dosificación de prescripción.

Tabulación de efectos indeseados

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos del Sistema inmune	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock con desenlace fatal.
Trastornos del sistema linfático y Sangre	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos hematopoyéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica).
Trastornos Psiquiátricos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos psiquiátricos, depresión, anomalías de sueños, inhabilidad para concentrarse.
Trastornos del sistema nervioso	Común = 1% - < 10%	Mareo, dolor de cabeza, pesadez en la cabeza
	Poco común = 0.1% - < 1%	Sueño, Somnolencia, insomnio
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones
Trastornos oculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastorno visual, opacidad de la córnea, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiledema.
Trastornos del Oído & laberinto	Poco común = 0.1% - < 1%	Vértigo
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Discapacidad auditiva, tinnitus (zumbido de los oídos), perturbaciones del oído.
Trastornos cardiacos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	vasculitis

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Disnea, asma, neumonitis eosinofílica,
Trastornos gastro-intestinales	Común = 1% - < 10%	dispesia, náusea, ardor, dolor abdominal
	Poco común = 0.1% - < 1%	diarrea, constipación, vómito
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Úlceras pépticas sin o con sangrado o perforación, sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena.
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	pancreatitis, colitis, úlcera aftosa, estomatitis, esofagitis, ulceraciones intestinales.
Trastornos hepato-biliares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	hepatitis, (incluso casos fatales), ictericia
Trastornos de la piel & el tejido subcutáneo	Poco común = 0.1% - < 1%	exantema (erupción), prurito, urticaria
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema angioneurótico
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Alopecia (por lo general reversible), fotosensibilidad, porfiria, eritema exudativo multiforme, ampollas, reacciones, incluyendo el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupciones fijas de medicamentos, liquen plano, reacción pustulosa, erupciones en la piel. Lupus eritematoso sistémico, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo porfiria cutánea tardía ("pseudo-porfiria") o epidermolisis ampollosa, equimosis, púrpura, sudoración
Trastornos Renal &	Raro = 0.01% - < 0.1%	Insuficiencia renal

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Urinario	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Nefritis intersticial, necrosis renal papilar, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, enfermedad renal, hematuria, proteinuria.
Congénito	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Cierre del ducto arterial
Trastorno del sistema reproductivo	Muy raros < 0.01% e informes aislados	Infertilidad femenina
Trastornos generales	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema periférico, en particular en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal, pirexia (incluyendo resfriados y fiebre).
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	edema, sed, malestar
Investigaciones	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Creatinina elevada en el suero, pruebas de función hepática anormales, hipercalemia

Interacciones:

Ciclosporina:

La concentración de ciclosporina puede incrementarse, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio:

Los niveles de litio pueden aumentar, la cual podría inducir náuseas, polidipsia, temblor, confusión.

El metotrexato usado a dosis de 15 mg/semana o más:

La concentración elevada de metotrexato aumenta el riesgo de toxicidad a esta sustancia.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo aspirina:

Riesgo aumentado de úlceras y sangrado gastrointestinal.

Aspirina a baja dosis:

El naproxeno puede atenuar la inhibición irreversible de plaquetas inducida por el ácido acetilsalicílico. Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante (el mismo día) de naproxeno sódico/naproxeno por más de un día consecutivo inhibe el efecto del ácido acetilsalicílico de bajas dosis sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición puede persistir por hasta varios días después de suspender la terapia de naproxeno sódico/naproxeno. Se

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El tratamiento con naproxeno/naproxeno sódico en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la Warfarina. Los anticoagulantes y otros medicamentos que influyen en la hemostasia, aumentan el riesgo de hemorragia y requieren de un monitoreo cuidadoso.

Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs por sus siglas en inglés)

Riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

Corticosteroides:

Riesgo aumentado de ulceración y sangrado gastro-intestinal.

Diuréticos y medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima ECA

Es posible que se reduzca la eficacia del diurético y del medicamento antihipertensivo, particularmente en pacientes con una nefropatía pre-existente.

Durante el uso a corto plazo de naproxeno sódico/naproxeno, las interacciones de significancia clínica, parecen ser no relevantes para los siguientes medicamentos:

- Antiácidos
- Agentes antidiabéticos
- Hidantoínas
- Probenecid
- Zidovudina

Medicamentos– Interacción con alimentos

La absorción puede retardarse con la ingesta de alimentos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se ha declarado que el naproxeno sódico/naproxeno interfiere con el análisis urinario de 17-esteroide cetogénico y el ácido - 5-hidroindolacético (5 HIAA).

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Los niños menores de 16 años no deben tomar este producto, a no ser que sea ordenado por un médico.

Pacientes geriátricos

Dado que las personas mayores son más propensas a los efectos secundarios es necesario considerar una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa

En los pacientes con insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca severa, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos y adolescentes de 16 años o más:

Tomar 1 comprimido cada 24 horas mientras duren los síntomas. Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no debe tomarse durante más de diez días, a menos que lo indique un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o si los síntomas cambian, se debe consultar a un médico.

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 603 mg (equivalente a 660 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 603 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la respuesta al Auto No. 2023005871 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.5.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de registro sanitario
- Información para Prescribir Versión 6.1 allegado mediante radicado No. 20231211630

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023005871 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.5.4. con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración con fines de registro sanitario y aprobación de información para prescribir versión 6.1 allegado mediante Radicado No. 20231211630, para el producto Apronax® Pro tabletas de liberación modificada, principio activo naproxeno sódico, ajustando las indicaciones así: *“Analgésico, antipirético. Para el tratamiento del dolor como el dolor muscular y dolor corporal, dolor de espalda, dolor menstrual, dolor de muela y extracciones dentales, dolor asociado con resfriado común y gripa o cirugía menor, artritis menor y dolor reumático y dolor después del trauma”* y solicitando condición de venta: Venta Libre.

La Sala aclara que las indicaciones para los productos que contienen como ingrediente farmacológicamente activo naproxeno son: Analgésico, antipirético, antiinflamatorio, tratamiento del dolor leve a moderado, coadyuvante en el tratamiento del dolor severo, tratamiento de inflamación de diverso origen.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los productos de venta libre que contengan como único principio activo naproxeno tendrán como indicaciones: *“tratamiento a corto plazo de fiebre y dolor de corta duración leve a moderado, debe consultar al médico si el dolor dura más de 5 días o la fiebre dura más de 3 días”*. Las unidades posológicas de los productos de venta libre no podrán contener más de 275 mg de naproxeno.

Dado que el producto de la referencia tiene unidades posológicas con más de 275 mg la sala recomienda que sea de venta bajo prescripción.

La Sala considera inconveniente que en las indicaciones de analgésicos de venta libre se reivindiquen usos específicos como migraña, mialgias, dismenorrea, etc., dado que esto se presta a segmentaciones innecesarias del mercado y pueden confundir a la población. La Sala recomienda que los usos específicos de los analgésicos de venta libre se presenten en otros apartados donde sea pertinente, por ejemplo, si se requiere diferenciar esquemas posológicos o en el apartado de estudios clínicos.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta de liberación modificada contiene naproxeno Sódico 660 mg. Compuesta por una capa de liberación inmediata que contiene naproxeno Sódico 264,00 mg y una capa de liberación retardada que contiene naproxeno Sódico 396,00 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones:

Analgésico, antipirético, antiinflamatorio, tratamiento del dolor leve a moderado, coadyuvante en el tratamiento del dolor severo, tratamiento de inflamación de diverso origen.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Manejo del dolor perioperatorio de derivación coronaria.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso

El dolor de origen gastrointestinal no es una indicación para el naproxeno sódico/naproxeno.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias generales

En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima.

No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre y por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

Se debe evitar el uso de naproxeno sódico/naproxeno, concomitante con AINES, incluso con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos indeseables pueden ser minimizados al usar la dosis efectiva más baja para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal

El sangrado GI, ulceración o perforación, la cual puede ser fatal, ha sido reportada con todos los AINES en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos GI serios.

El riesgo del sangrado GI, ulceración o perforación es mayor con el aumento de dosis de AINES, en pacientes con una historia de úlcera, particularmente, si se complica con hemorragia o perforación y en personas mayores. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Es necesario considerar para estos pacientes la terapia de combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para los pacientes que requieran concomitantemente aspirina a una baja dosis, u otros medicamentos como el aumento del riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con una historia de toxicidad GI, particularmente las personas de más edad deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente el sangrado GI) particularmente en las fases iniciales del tratamiento. Es necesario tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes, los cuales pueden aumentar el riesgo de la ulceración o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Cuando el sangrado GI o la ulceración se presenta en pacientes que reciben naproxeno sódico/naproxeno, el tratamiento se debe suspender.

Los AINES se deben suministrar con cuidado en pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) dado que su condición se puede exacerbar.

Retención de sodio/fluidos en condiciones cardiovasculares y de edema periférico:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es necesario tener cuidado (discusión con el médico) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una historia de hipertensión y/o falla cardíaca, se ha reportado retención de líquidos, hipertensión y edema asociados a la terapia de AINEs.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, no se puede excluir algún riesgo. No hay datos suficientes sobre los efectos de dosis bajas (naproxeno sódico 220 mg - 660 mg al día o naproxeno 200 mg - 600 mg al día) para sacar conclusiones firmes sobre los posibles riesgos tromboticos.

El Naproxeno puede atenuar el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Los pacientes deben hablar con su médico, si están siendo tratados con un régimen de ácido acetilsalicílico y planean tomar naproxeno sódico/naproxeno.

Reacciones de la piel

Reacciones serias de la piel, algunas de ellas fatales, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica han sido reportados raras veces en asociación con el uso de AINEs. Al parecer, los pacientes parecen tener un riesgo más alto de estas reacciones al inicio del curso de la terapia. El naproxeno sódico/naproxeno se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoide)

Las reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden tener lugar tanto en pacientes con y sin una historia de hipersensibilidad a la exposición a aspirina, otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o productos que contienen de naproxeno. También se pueden presentar en individuos con historial de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma), rinitis, pólipos nasales, enfermedad alérgica, enfermedad respiratoria crónica o sensibilidad a la aspirina. Esto también se aplica para pacientes que presentan reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, urticaria con rasquiña) al naproxeno u otros AINEs. Las Reacciones anafilactoides, como la anafilaxis, pueden tener un resultado fatal.

Efectos hepáticos

Las reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales), han sido reportados con naproxeno sódico/naproxeno, así como con otros medicamentos e antiinflamatorios no esteroideos. Se ha reportado reactividad cruzada.

Efectos Hematológicos

Los efectos hematológicos adversos del naproxeno incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y eosinofilia. No obstante, no se ha relacionado una relación causal con el naproxeno; la agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica se ha presentado

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en pacientes que reciben naproxeno. El naproxeno puede inhibir la agregación de plaquetas y puede prolongar el tiempo de sangrado.

Efectos Oculares

Los pacientes que reciben naproxeno han experimentado algunas perturbaciones visuales como opacidad de la córnea, papilitis, papiledema y neuritis óptica retrobulbar fueron reportados durante la experiencia posmercadeo.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores:

Las personas mayores presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

Mujeres que están embarazadas o planean quedar en embarazo.

Precauciones relacionadas con la fertilidad. Existe cierta evidencia de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa /síntesis de prostaglandinas pueden provocar trastornos en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible después de la suspensión del tratamiento.

Pacientes con historial médica:

Los pacientes con la siguiente historia médica adicional deberán estar bajo una supervisión adecuada y cuidadosa de su médico, al tomar naproxeno sódico/naproxeno.

- Quiénes toman otros analgésicos
- Quiénes toman esteroides
- Con trastornos de coagulación o quienes toman medicamentos que influyen la hemostasia
- Una terapia diurética intensa
- Con trastorno renal, hepático o cardíaco severo.

Reacciones adversas:

Trastornos cardíacos/trastornos vasculares

Edema, hipertensión y falla cardíaca han sido reportados en asociación con el tratamiento del AINEs.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente a dosis altas y en un tratamiento a largo plazo) pueden estar asociados con un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto del miocardio o ataque isquémico).

Trastornos gastrointestinales

Los eventos adversos más comúnmente observados son por naturaleza de tipo gastrointestinal. Sobre todo, en personas mayores se pueden presentar úlceras pépticas, perforaciones y sangrado GI, algunas veces con desenlace fatal. Después de la administración se han reportado náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, constipación,

dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menos frecuencia se ha observado gastritis.

Trastornos del tejido subcutáneo y la piel

Reacciones de erupciones bullosas, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).

El naproxeno provoca un aumento transitorio, dosis dependiente y moderado de los tiempos de hemorragia. Sin embargo, estos valores a menudo no exceden el límite superior del rango de referencia.

Tabulación de efectos indeseables

Se han observado las siguientes reacciones adversas a los medicamentos con naproxeno o productos con naproxeno sódico, incluidos aquellos con dosificación de prescripción.

Tabulación de efectos indeseados

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos del Sistema inmune	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock con desenlace fatal.
Trastornos del sistema linfático y Sangre	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos hematopoyéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica).
Trastornos Psiquiátricos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos siquiátricos, depresión, anomalías de sueños, inhabilidad para concentrarse.
Trastornos del sistema nervioso	Común = 1% - < 10%	Mareo, dolor de cabeza, pesadez en la cabeza
	Poco común = 0.1 % - < 1 %	Sueño, Somnolencia, insomnio
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones
Trastornos oculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastorno visual, opacidad de la córnea, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiledema.
Trastornos del Oído & laberinto	Poco común = 0.1 % - < 1 %	Vértigo
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Discapacidad auditiva, tinnitus (zumbido de los oídos), perturbaciones del oído.
Trastornos cardiacos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	vasculitis

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Disnea, asma, neumonitis eosinofílica,
Trastornos gastro-intestinales	Común = 1% - < 10%	dispesia, náusea, ardor, dolor abdominal
	Poco común = 0.1% - < 1%	diarrea, constipación, vómito
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Úlceras pépticas sin o con sangrado o perforación, sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena.
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	pancreatitis, colitis, úlcera aftosa, estomatitis, esofagitis, ulceraciones intestinales.
Trastornos hepato-biliares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	hepatitis, (incluso casos fatales), ictericia
Trastornos de la piel & el tejido subcutáneo	Poco común = 0.1% - < 1%	exantema (erupción), prurito, urticaria
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema angioneurótico
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Alopecia (por lo general reversible), fotosensibilidad, porfiria, eritema exudativo multiforme, ampollas, reacciones, incluyendo el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupciones fijas de medicamentos, liquen plano, reacción pustulosa, erupciones en la piel. Lupus eritematoso sistémico, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo porfiria cutánea tardía ("pseudo-porfiria") o epidermolisis ampollosa, equimosis, púrpura, sudoración
Trastornos Renal &	Raro = 0.01% - < 0.1%	Insuficiencia renal

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Urinario	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Nefritis intersticial, necrosis renal papilar, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, enfermedad renal, hematuria, proteinuria.
Congénito	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Cierre del ducto arterial
Trastorno del sistema reproductivo	Muy raros < 0.01% e informes aislados	Infertilidad femenina
Trastornos generales	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema periférico, en particular en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal, pirexia (incluyendo resfriados y fiebre).
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	edema, sed, malestar
Investigaciones	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Creatinina elevada en el suero, pruebas de función hepática anormales, hipercalemia

Interacciones:

Ciclosporina:

La concentración de ciclosporina puede incrementarse, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio:

Los niveles de litio pueden aumentar, la cual podría inducir náuseas, polidipsia, temblor, confusión.

El metotrexato usado a dosis de 15 mg/semana o más:

La concentración elevada de metotrexato aumenta el riesgo de toxicidad a esta sustancia.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo aspirina:

Riesgo aumentado de úlceras y sangrado gastrointestinal.

Aspirina a baja dosis:

El naproxeno puede atenuar la inhibición irreversible de plaquetas inducida por el ácido acetilsalicílico. Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante (el mismo día) de naproxeno sódico/naproxeno por más de un día consecutivo inhibe el efecto del ácido acetilsalicílico de bajas dosis sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

puede persistir por hasta varios días después de suspender la terapia de naproxeno sódico/naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El tratamiento con naproxeno/naproxeno sódico en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la Warfarina. Los anticoagulantes y otros medicamentos que influyen en la hemostasia, aumentan el riesgo de hemorragia y requieren de un monitoreo cuidadoso.

Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs por sus siglas en inglés)

Riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

Corticosteroides:

Riesgo aumentado de ulceración y sangrado gastro-intestinal.

Diuréticos y medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima ECA

Es posible que se reduzca la eficacia del diurético y del medicamento antihipertensivo, particularmente en pacientes con una nefropatía pre-existente.

Durante el uso a corto plazo de naproxeno sódico/naproxeno, las interacciones de significancia clínica, parecen ser no relevantes para los siguientes medicamentos:

- Antiácidos
- Agentes antidiabéticos
- Hidantoínas
- Probenecid
- Zidovudina

Medicamentos– Interacción con alimentos

La absorción puede retardarse con la ingesta de alimentos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se ha declarado que el naproxeno sódico/naproxeno interfiere con el análisis urinario de 17-esteroide cetogénico y el ácido - 5-hidroxiindolacético (5 HIAA).

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Los niños menores de 16 años no deben tomar este producto, a no ser que sea ordenado por un médico.

Pacientes geriátricos

Dado que las personas mayores son más propensas a los efectos secundarios es necesario considerar una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los pacientes con insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca severa, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos y adolescentes de 16 años o más:

Tomar 1 comprimido cada 24 horas mientras duren los síntomas. Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no debe tomarse durante más de diez días, a menos que lo indique un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o si los síntomas cambian, se debe consultar a un médico.

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 603 mg (equivalente a 660 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 603 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Condición de venta: venta bajo prescripción

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 EPIFAST

Expediente : 20260630
Radicado : 20231212121
Fecha : 10/08/2023
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada 0,3 ml de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 0,3 mg de epinefrina

Cada 0,3 ml de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 0,15 mg de epinefrina

Forma farmacéutica: Solución inyectable en jeringa prellenada

Indicaciones:

Broncodilatador.

Tratamiento del shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos.

Paro cardíaco cuando han fallado las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la adrenalina (epinefrina) o a alguno de los excipientes.
- No hay contraindicaciones absolutas para utilizar en situaciones de emergencia alérgica.

Advertencias y precauciones:

En conjunción con el uso, buscar atención médica inmediata o en un hospital.

No inyectar por vía intravenosa, en el glúteo o en dedos, manos o pies.

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección, instruir a los cuidadores para mantener la pierna del niño firmemente en su lugar y limitar sus movimientos antes y durante la inyección cuando se administra a los niños pequeños.

Casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos se han reportado después de la inyección de epinefrina. Se debe aconsejar a los pacientes a buscar atención médica si presentan signos o síntomas de infección.

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir el uso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del corazón; puede agravar la angina de pecho o producir arritmias ventriculares.

Tratamiento de emergencia

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA está destinado a la administración inmediata como terapia de apoyo de emergencia y no pretende sustituir la atención médica inmediata. Junto con la administración de epinefrina, el paciente debe buscar atención médica u hospitalaria inmediata. Sólo deben administrarse más de dos dosis consecutivas de epinefrina bajo supervisión médica directa.

Complicaciones relacionadas con la inyección

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA sólo debe inyectarse en la cara anterolateral del muslo.

No inyectar por vía intravenosa.

Las dosis grandes o la inyección intravenosa accidental de epinefrina pueden provocar hemorragia cerebral debido al aumento brusco de la presión arterial. Los vasodilatadores de acción rápida pueden contrarrestar los marcados efectos presores de la epinefrina si se produce tal administración inadvertida.

No inyectar en el glúteo

La inyección en el glúteo puede no proporcionar un tratamiento eficaz de la anafilaxia. Aconseje al paciente que acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano para recibir tratamiento adicional de la anafilaxia. Además, la inyección en el glúteo se ha asociado a gangrena gaseosa. La limpieza con alcohol no elimina las esporas bacterianas y, por lo tanto, no disminuye el riesgo.

No inyectar en los dedos, manos o pies

Dado que la epinefrina es un potente vasoconstrictor, la inyección accidental en los dedos, las manos o los pies puede provocar la pérdida de flujo sanguíneo en la zona afectada. Aconseje al paciente que acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano y que informe al personal sanitario del servicio de urgencias del lugar de la inyección accidental. El tratamiento de dicha administración inadvertida debe consistir en vasodilatación, además del tratamiento adicional adecuado de la anafilaxia.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sujete firmemente la pierna durante la inyección

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección al administrar EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA a niños pequeños, sujete firmemente la pierna del niño y limite el movimiento antes y durante la inyección.

Infecciones graves en el lugar de inyección

Se han notificado casos raros de infecciones graves de piel y tejidos blandos, incluyendo fascitis necrotizante y mionecrosis causada por Clostridios (gangrena gaseosa), en el lugar de inyección tras la inyección de epinefrina para la anafilaxia. Las esporas de Clostridium pueden estar presentes en la piel e introducirse en el tejido profundo con la inyección subcutánea o intramuscular. Aunque la limpieza con alcohol puede reducir la presencia de bacterias en la piel, el alcohol no mata las esporas de Clostridium. Para disminuir el riesgo de infección por Clostridium, no inyecte EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA en el glúteo. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan signos o síntomas de infección, como enrojecimiento, calor, hinchazón o sensibilidad persistentes en el lugar de inyección de la epinefrina.

Reacciones alérgicas asociadas al sulfito

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir la administración del medicamento para el tratamiento de situaciones alérgicas graves u otras situaciones de emergencia, incluso si el paciente es sensible al sulfito.

La epinefrina es el tratamiento preferido para reacciones alérgicas graves u otras situaciones de emergencia, aunque este producto contenga metabisulfito sódico, un sulfito que puede, en otros productos, causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos o episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves en ciertas personas susceptibles.

Las alternativas al uso de epinefrina en una situación de riesgo vital pueden no ser satisfactorias.

Interacciones con enfermedades

Algunos pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tras la administración de epinefrina. A pesar de estas preocupaciones, debe reconocerse que la presencia de estas afecciones no es una contraindicación para la administración de epinefrina en una situación aguda y potencialmente mortal. Por lo tanto, los pacientes con estas afecciones, y/o cualquier otra persona que pudiera estar en posición de administrar EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA a un paciente que experimente anafilaxia, deben ser instruidos cuidadosamente con respecto a las circunstancias en las que debe utilizarse la epinefrina.

Pacientes con cardiopatías

La epinefrina debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades del corazón, incluyendo pacientes con arritmias cardíacas, enfermedad coronaria o enfermedad orgánica del corazón o hipertensión. En estos pacientes, o en pacientes que toman medicamentos que pueden sensibilizar el corazón a las arritmias, la epinefrina puede precipitar o agravar la angina de pecho, así como producir arritmias ventriculares.

Otros pacientes y enfermedades

La epinefrina debe administrarse con precaución a pacientes con hipertiroidismo, diabetes, ancianos y mujeres embarazadas. Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden notar un empeoramiento temporal de los síntomas.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el efecto agudo de la epinefrina en mujeres embarazadas. La epinefrina es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo en humanos. La epinefrina debe utilizarse para el tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo de la misma manera que se utiliza en pacientes no embarazadas.

En la población general de EE.UU., los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

Durante el embarazo, la anafilaxia puede ser catastrófica y provocar encefalopatía isquémica hipóxica y daños permanentes en el sistema nervioso central o la muerte de la madre y, con mayor frecuencia, del feto o neonato. La prevalencia de la anafilaxia durante el embarazo es de aproximadamente 3 casos por cada 100.000 partos. El tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo es similar al de la población general. La epinefrina es la medicación de primera línea de elección para el tratamiento de la anafilaxia; debe utilizarse de la misma manera en pacientes embarazadas y no embarazadas. Junto con la administración de epinefrina, la paciente debe buscar atención médica u hospitalaria inmediata.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información relativa a la presencia de epinefrina en la leche humana, los efectos sobre los lactantes amamantados o los efectos sobre la producción de leche. La epinefrina es el medicamento de primera línea de elección para el tratamiento de la anafilaxia; debe utilizarse de la misma manera en pacientes lactantes y no lactantes.

Reacciones adversas:

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia, es difícil determinar la verdadera incidencia de reacciones adversas asociadas al uso sistémico de epinefrina. A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos observacionales, informes de casos y estudios.

Las reacciones adversas comunes a la epinefrina administrada sistémicamente incluyen: ansiedad; aprensión; inquietud; temblor; debilidad; mareo; sudoración; palpitaciones; palidez; náuseas y vómitos; cefalea; y/o dificultades respiratorias. Estos síntomas ocurren en algunas personas que reciben dosis terapéuticas de epinefrina, pero es más probable que ocurran en pacientes con hipertensión o hipertiroidismo.

Reacciones cardiovasculares

Se han notificado arritmias, incluida la fibrilación ventricular mortal, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes o que reciben determinados fármacos.

Las subidas rápidas de la presión arterial han producido hemorragias cerebrales, sobre todo en pacientes ancianos con enfermedades cardiovasculares.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede producirse angina en pacientes con enfermedad coronaria. Se han notificado casos raros de cardiomiopatía de estrés en pacientes tratados con epinefrina.

Reacciones por inyección accidental y/o técnica inadecuada

La inyección accidental en los dedos, manos o pies puede provocar la pérdida de flujo sanguíneo en la zona afectada.

Los acontecimientos adversos experimentados como resultado de inyecciones accidentales pueden incluir aumento de la frecuencia cardíaca, reacciones locales que incluyen palidez en el lugar de la inyección, frialdad e hipoestesia o lesiones en el lugar de la inyección que provocan hematomas, hemorragias, decoloración, eritema o lesiones óseas. La inyección en el glúteo ha dado lugar a casos de gangrena gaseosa.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Se han notificado casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos, incluyendo fascitis necrotizante y mionecrosis causada por *Clostridium* (gangrena gaseosa), en el lugar de inyección tras la inyección de epinefrina en el muslo.

Interacciones:

Glucósidos cardíacos, diuréticos y antiarrítmicos

Los pacientes que reciben epinefrina mientras toman concomitantemente glucósidos cardíacos, diuréticos o antiarrítmicos deben ser observados cuidadosamente por si desarrollan arritmias cardíacas.

Antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa, levotiroxina y antihistamínicos

Los efectos de la epinefrina pueden verse potenciados por los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa, la levotiroxina sódica y ciertos antihistamínicos, especialmente la clorfeniramina, la tripeleminamina y la difenhidramina.

Bloqueantes Beta-Adrenérgicos

Los efectos cardioestimulantes y broncodilatadores de la epinefrina son antagonizados por fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, como el propranolol.

Bloqueantes alfaadrenérgicos

Los efectos vasoconstrictores e hipertensivos de la epinefrina son antagonizados por los fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos, como la fentolamina.

Alcaloides del cornezuelo

Los alcaloides del cornezuelo de centeno también pueden invertir los efectos presores de la epinefrina.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea.

Dosificación y grupo etario:

Dosis recomendada según el peso corporal del paciente

Pacientes de más de 30 kg (aproximadamente 66 libras o más): 0,3 mg.

Pacientes de 15 kg a 30 kg (33 libras a 66 libras): 0,15 mg.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Instrucciones de administración

Inyectar la monodosis de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA por vía intramuscular o subcutánea en la cara anterolateral del muslo con la aguja hacia abajo. Puede inyectarse a través de la ropa si es necesario. No inyectar por vía intravenosa y no inyectar en la región glútea, en los dedos, las manos y los pies.

Indique a los cuidadores de niños pequeños a los que se prescriba EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA y que puedan mostrarse poco cooperativos y dar patadas o moverse durante la inyección que sujeten firmemente la pierna y limiten el movimiento antes y durante la inyección.

Cada jeringa de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA es una dosis única de epinefrina inyectable de un solo uso. Dado que las dosis de epinefrina administradas con EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA son fijas, considere el uso de otras formas de epinefrina inyectable si se considera necesario administrar dosis inferiores a 0,15 mg.

En caso de anafilaxia grave persistente, puede ser necesario repetir las inyecciones con un EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA adicional. Sólo deben administrarse más de dos dosis secuenciales de epinefrina bajo supervisión médica directa.

Asegúrese de que el paciente o cuidador está instruido y comprende las indicaciones y el uso de este producto. El médico debe revisar detalladamente con el paciente o cuidador las instrucciones de uso de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA. Los pacientes y/o cualquier otra persona que pueda estar en posición de administrar una inyección de epinefrina deben ser advertidos del lugar adecuado para la inyección y recibir instrucciones apropiadas sobre la incrustación de la aguja antes de transferir el pulgar al émbolo de la jeringa.

La solución de epinefrina en la jeringa debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración.

Uso pediátrico

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA puede administrarse con seguridad a pacientes pediátricos a una dosis adecuada al peso corporal. La experiencia clínica con el uso de epinefrina sugiere que las reacciones adversas observadas en niños son similares en naturaleza y extensión a las esperadas y notificadas en adultos. Dado que la dosis de epinefrina administrada con EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA es fija, considere el uso de otras formas de epinefrina inyectable si se considera necesaria una dosis inferior a 0,15 mg.

Uso geriátrico

No se han realizado estudios clínicos para el tratamiento de la anafilaxia en sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Sin embargo, otras experiencias clínicas comunicadas con el uso de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia han identificado que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a los efectos de la epinefrina. Por lo tanto, EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA debe administrarse con precaución en personas de edad avanzada, que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tras la administración de epinefrina.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de la Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

obtención de registro sanitario para la Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de obtención de registro sanitario para la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles del medicamento Epifast, principio activo epinefrina 0,3 mg/0.3 mL y 0,15 mg / 0.3 mL jeringa prellenada, en las indicaciones: *“Broncodilatador. Tratamiento del shock anafiláctico. Reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos. Paro cardíaco cuando han fallado las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica”*.

La Sala recomienda aprobar la evaluación de la nueva presentación de epinefrina con la siguiente información así:

Composición:

Cada 0,3 ml de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 0,3 mg de epinefrina

Cada 0,3 ml de solución inyectable en jeringa prellenada contiene 0,15 mg de epinefrina

Forma farmacéutica: Solución inyectable en jeringa prellenada

Indicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos como shock anafiláctico y edema angioneurótico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la adrenalina (epinefrina) o a alguno de los excipientes.
- No hay contraindicaciones absolutas para utilizar en situaciones de emergencia alérgica.

Advertencias y precauciones:

En conjunción con el uso, buscar atención médica inmediata o en un hospital.

No inyectar por vía intravenosa, en el glúteo o en dedos, manos o pies.

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección, instruir a los cuidadores para mantener la pierna del niño firmemente en su lugar y limitar sus movimientos antes y durante la inyección cuando se administra a los niños pequeños.

Casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos se han reportado después de la inyección de epinefrina. Se debe aconsejar a los pacientes a buscar atención médica si presentan signos o síntomas de infección.

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir el uso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del corazón; puede agravar la angina de pecho o producir arritmias ventriculares.

Tratamiento de emergencia

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA está destinado a la administración inmediata como terapia de apoyo de emergencia y no pretende sustituir la atención médica inmediata. Junto con la administración de epinefrina, el paciente debe buscar atención médica u

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hospitalaria inmediata. Sólo deben administrarse más de dos dosis consecutivas de epinefrina bajo supervisión médica directa.

Complicaciones relacionadas con la inyección

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA sólo debe inyectarse en la cara anterolateral del muslo.

No inyectar por vía intravenosa.

Las dosis grandes o la inyección intravenosa accidental de epinefrina pueden provocar hemorragia cerebral debido al aumento brusco de la presión arterial. Los vasodilatadores de acción rápida pueden contrarrestar los marcados efectos presores de la epinefrina si se produce tal administración inadvertida.

No inyectar en el glúteo

La inyección en el glúteo puede no proporcionar un tratamiento eficaz de la anafilaxia. Aconseje al paciente que acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano para recibir tratamiento adicional de la anafilaxia. Además, la inyección en el glúteo se ha asociado a gangrena gaseosa. La limpieza con alcohol no elimina las esporas bacterianas y, por lo tanto, no disminuye el riesgo.

No inyectar en los dedos, manos o pies

Dado que la epinefrina es un potente vasoconstrictor, la inyección accidental en los dedos, las manos o los pies puede provocar la pérdida de flujo sanguíneo en la zona afectada. Aconseje al paciente que acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano y que informe al personal sanitario del servicio de urgencias del lugar de la inyección accidental. El tratamiento de dicha administración inadvertida debe consistir en vasodilatación, además del tratamiento adicional adecuado de la anafilaxia.

Sujete firmemente la pierna durante la inyección

Para minimizar el riesgo de lesiones relacionadas con la inyección al administrar **EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA** a niños pequeños, sujete firmemente la pierna del niño y limite el movimiento antes y durante la inyección.

Infecciones graves en el lugar de inyección

Se han notificado casos raros de infecciones graves de piel y tejidos blandos, incluyendo fascitis necrotizante y mionecrosis causada por Clostridios (gangrena gaseosa), en el lugar de inyección tras la inyección de epinefrina para la anafilaxia. Las esporas de Clostridium pueden estar presentes en la piel e introducirse en el tejido profundo con la inyección subcutánea o intramuscular. Aunque la limpieza con alcohol puede reducir la presencia de bacterias en la piel, el alcohol no mata las esporas de Clostridium. Para disminuir el riesgo de infección por Clostridium, no inyecte **EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA** en el glúteo. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan signos o síntomas de infección, como enrojecimiento, calor, hinchazón o sensibilidad persistentes en el lugar de inyección de la epinefrina.

Reacciones alérgicas asociadas al sulfito

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La presencia de un sulfito en este producto no debe impedir la administración del medicamento para el tratamiento de situaciones alérgicas graves u otras situaciones de emergencia, incluso si el paciente es sensible al sulfito.

La epinefrina es el tratamiento preferido para reacciones alérgicas graves u otras situaciones de emergencia, aunque este producto contenga metabisulfito sódico, un sulfito que puede, en otros productos, causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos o episodios asmáticos potencialmente mortales o menos graves en ciertas personas susceptibles.

Las alternativas al uso de epinefrina en una situación de riesgo vital pueden no ser satisfactorias.

Interacciones con enfermedades

Algunos pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tras la administración de epinefrina. A pesar de estas preocupaciones, debe reconocerse que la presencia de estas afecciones no es una contraindicación para la administración de epinefrina en una situación aguda y potencialmente mortal. Por lo tanto, los pacientes con estas afecciones, y/o cualquier otra persona que pudiera estar en posición de administrar EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA a un paciente que experimente anafilaxia, deben ser instruidos cuidadosamente con respecto a las circunstancias en las que debe utilizarse la epinefrina.

Pacientes con cardiopatías

La epinefrina debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades del corazón, incluyendo pacientes con arritmias cardíacas, enfermedad coronaria o enfermedad orgánica del corazón o hipertensión. En estos pacientes, o en pacientes que toman medicamentos que pueden sensibilizar el corazón a las arritmias, la epinefrina puede precipitar o agravar la angina de pecho, así como producir arritmias ventriculares.

Otros pacientes y enfermedades

La epinefrina debe administrarse con precaución a pacientes con hipertiroidismo, diabetes, ancianos y mujeres embarazadas. Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden notar un empeoramiento temporal de los síntomas.

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el efecto agudo de la epinefrina en mujeres embarazadas. La epinefrina es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo en humanos. La epinefrina debe utilizarse para el tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo de la misma manera que se utiliza en pacientes no embarazadas.

En la población general de EE.UU., los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante el embarazo, la anafilaxia puede ser catastrófica y provocar encefalopatía isquémica hipóxica y daños permanentes en el sistema nervioso central o la muerte de la madre y, con mayor frecuencia, del feto o neonato. La prevalencia de la anafilaxia durante el embarazo es de aproximadamente 3 casos por cada 100.000 partos. El tratamiento de la anafilaxia durante el embarazo es similar al de la población general. La epinefrina es la medicación de primera línea de elección para el tratamiento de la anafilaxia; debe utilizarse de la misma manera en pacientes embarazadas y no embarazadas. Junto con la administración de epinefrina, la paciente debe buscar atención médica u hospitalaria inmediata.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información relativa a la presencia de epinefrina en la leche humana, los efectos sobre los lactantes amamantados o los efectos sobre la producción de leche. La epinefrina es el medicamento de primera línea de elección para el tratamiento de la anafilaxia; debe utilizarse de la misma manera en pacientes lactantes y no lactantes.

Reacciones adversas:

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia, es difícil determinar la verdadera incidencia de reacciones adversas asociadas al uso sistémico de epinefrina. A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos observacionales, informes de casos y estudios.

Las reacciones adversas comunes a la epinefrina administrada sistémicamente incluyen: ansiedad; aprensión; inquietud; temblor; debilidad; mareo; sudoración; palpitaciones; palidez; náuseas y vómitos; cefalea; y/o dificultades respiratorias. Estos síntomas ocurren en algunas personas que reciben dosis terapéuticas de epinefrina, pero es más probable que ocurran en pacientes con hipertensión o hipertiroidismo.

Reacciones cardiovasculares

Se han notificado arritmias, incluida la fibrilación ventricular mortal, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes o que reciben determinados fármacos.

Las subidas rápidas de la presión arterial han producido hemorragias cerebrales, sobre todo en pacientes ancianos con enfermedades cardiovasculares.

Puede producirse angina en pacientes con enfermedad coronaria. Se han notificado casos raros de cardiomiopatía de estrés en pacientes tratados con epinefrina.

Reacciones por inyección accidental y/o técnica inadecuada

La inyección accidental en los dedos, manos o pies puede provocar la pérdida de flujo sanguíneo en la zona afectada.

Los acontecimientos adversos experimentados como resultado de inyecciones accidentales pueden incluir aumento de la frecuencia cardíaca, reacciones locales que incluyen palidez en el lugar de la inyección, frialdad e hipoestesia o lesiones en el lugar de la inyección que provocan hematomas, hemorragias, decoloración, eritema o lesiones óseas. La inyección en el glúteo ha dado lugar a casos de gangrena gaseosa.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Se han notificado casos raros de infecciones graves de la piel y tejidos blandos, incluyendo fascitis necrotizante y mionecrosis causada por *Clostridium* (gangrena gaseosa), en el lugar de inyección tras la inyección de epinefrina en el muslo.

Interacciones:

Glucósidos cardíacos, diuréticos y antiarrítmicos

Los pacientes que reciben epinefrina mientras toman concomitantemente glucósidos cardíacos, diuréticos o antiarrítmicos deben ser observados cuidadosamente por si desarrollan arritmias cardíacas.

Antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa, levotiroxina y antihistamínicos

Los efectos de la epinefrina pueden verse potenciados por los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa, la levotiroxina sódica y ciertos antihistamínicos, especialmente la clorfeniramina, la tripeleennamina y la difenhidramina.

Bloqueantes Beta-Adrenérgicos

Los efectos cardioestimulantes y broncodilatadores de la epinefrina son antagonizados por fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, como el propranolol.

Bloqueantes alfaadrenérgicos

Los efectos vasoconstrictores e hipertensivos de la epinefrina son antagonizados por los fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos, como la fentolamina.

Alcaloides del cornezuelo

Los alcaloides del cornezuelo de centeno también pueden invertir los efectos presores de la epinefrina.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea.

Dosificación y grupo etario:

Dosis recomendada según el peso corporal del paciente

Pacientes de más de 30 kg (aproximadamente 66 libras o más): 0,3 mg.

Pacientes de 15 kg a 30 kg (33 libras a 66 libras): 0,15 mg.

Instrucciones de administración

Inyectar la monodosis de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA por vía intramuscular o subcutánea en la cara anterolateral del muslo con la aguja hacia abajo. Puede inyectarse a través de la ropa si es necesario. No inyectar por vía intravenosa y no inyectar en la región glútea, en los dedos, las manos y los pies.

Indique a los cuidadores de niños pequeños a los que se prescriba EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA y que puedan mostrarse poco cooperativos y dar patadas o moverse durante la inyección que sujeten firmemente la pierna y limiten el movimiento antes y durante la inyección.

Cada jeringa de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA es una dosis única de epinefrina inyectable de un solo uso. Dado que las dosis de epinefrina administradas con EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA son fijas, considere el uso de otras formas de epinefrina inyectable si se considera necesario administrar dosis inferiores a 0,15 mg.

En caso de anafilaxia grave persistente, puede ser necesario repetir las inyecciones con un EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA adicional. Sólo deben administrarse más de dos dosis secuenciales de epinefrina bajo supervisión médica directa.

Asegúrese de que el paciente o cuidador está instruido y comprende las indicaciones y el uso de este producto. El médico debe revisar detalladamente con el paciente o cuidador las instrucciones de uso de EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA. Los pacientes y/o cualquier otra persona que pueda estar en posición de administrar una inyección de epinefrina deben ser advertidos del lugar adecuado para la inyección y recibir instrucciones apropiadas sobre la incrustación de la aguja antes de transferir el pulgar al émbolo de la jeringa.

La solución de epinefrina en la jeringa debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración.

Uso pediátrico

EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA puede administrarse con seguridad a pacientes pediátricos a una dosis adecuada al peso corporal. La experiencia clínica con el uso de epinefrina sugiere que las reacciones adversas observadas en niños son similares en naturaleza y extensión a las esperadas y notificadas en adultos. Dado que la dosis de epinefrina administrada con EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA es fija, considere el uso de otras formas de epinefrina inyectable si se considera necesaria una dosis inferior a 0,15 mg.

Uso geriátrico

No se han realizado estudios clínicos para el tratamiento de la anafilaxia en sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Sin embargo, otras experiencias clínicas comunicadas con el uso de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia han identificado que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a los efectos de la epinefrina. Por lo tanto, EPINEFRINA JERINGA PRELLENADA debe administrarse con precaución en personas de edad avanzada, que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas tras la administración de epinefrina.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

La Sala recomienda incluir las presentaciones de epinefrina en jeringa prellenada con 0,3 mg/0.3 mL y 0,15 mg / 0.3 mL en la Norma Farmacológica: 7.7.0.0.N10.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
C01CA24	EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	0.15 mg / 0.3 mL (Jeringa prellenada)
C01CA24	EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	0.3 mg / 0.3 mL (Jeringa prellenada)

Y la Sala incluye el ATC para las siguientes concentraciones de EPINEFRINA:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
C01CA24	EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	1.0 mg/mL
C01CA24	EPINEFRINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	0.5mg/mL

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo tanto, no recomienda incluir el medicamento de la referencia al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.6.2 INBRIJA ® 42 MG POLVO PARA INHALACIÓN CÁPSULA DURA

Expediente : 20260992
 Radicado : 20231217060
 Fecha : 15/08/2023
 Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A

Composición:

Cada cápsula dura de polvo para inhalación contiene 42 mg de levodopa

Forma farmacéutica: cápsula dura de polvo para inhalación

Indicaciones:

Inbrija está indicado para el tratamiento intermitente de fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos. La administración de estos inhibidores se debe interrumpir al menos dos semanas antes de comenzar con la terapia, debido a la terapia establecida preexistente con levodopa.
- Antecedentes de síndrome maligno neuroléptico (SMN) y/o rabdomiólisis no traumática.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Broncoespasmos en pacientes con enfermedad pulmonar

Debido al riesgo de broncoespasmos, no se recomienda usar el polvo de levodopa para inhalación en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad pulmonar subyacente crónica.

Hay pocos datos sobre el efecto crónico de Inbrija en pacientes con problemas respiratorios.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y trastornos mentales

Somnolencia y episodios de sueño repentino

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentinos. En muy raras ocasiones se ha comunicado la aparición repentina de sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin conciencia de ello o sin señales de aviso. Se debe informar a los pacientes de esta posibilidad y se les debe aconsejar precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas durante el tratamiento. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de aparición repentina de sueño no deben conducir ni manipular máquinas. Además, se puede considerar reducir la dosis o finalizar la terapia.

Hiperpirexia secundaria a la suspensión del medicamento y confusión

En relación con una reducción rápida de la dosis, la suspensión del medicamento y cambios en la terapia dopaminérgica de base, se ha descrito un complejo de síntomas similar al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteración de la conciencia e inestabilidad autonómica) sin otra causa evidente. Por este motivo, si se deja de tomar un medicamento con levodopa, o se reduce de manera abrupta su dosis, debe observarse atentamente a los pacientes especialmente si están recibiendo también neurolépticos.

Trastornos mentales

Durante el tratamiento con levodopa, o después de iniciar o aumentar la dosis de levodopa, los pacientes pueden experimentar una alteración del estado mental o un empeoramiento, así como cambios en el comportamiento que pueden llegar a ser graves, como comportamiento similar a la psicosis y suicida. Estas alteraciones del estado mental y del comportamiento pueden tener una o varias manifestaciones, como ansiedad, depresión, ideación paranoica, trastornos delirantes, alucinaciones, confusión, comportamiento pseudopsicótico, desorientación, conducta agresiva, agitación y delirio.

Se debe tener especial precaución en el tratamiento con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa de pacientes con un trastorno psicótico grave o con antecedentes de trastorno psicótico, porque se podría agravar la psicosis. Asimismo, ciertos medicamentos para el tratamiento de la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y reducir la eficacia de la levodopa. El uso concomitante de antipsicóticos debe controlarse atentamente para detectar un posible empeoramiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, en especial cuando se usan antagonistas del receptor D2.

Trastornos del control de impulsos

Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para detectar el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores de que se pueden producir síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, tales como ludopatía, aumento de la lívido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones de comida o

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comida compulsiva en pacientes tratados con levodopa. Si aparecen dichos síntomas, se debe revisar el tratamiento.

Disquinesia

Inbrija puede provocar disquinesia. Se debe considerar un ajuste de la terapia con levodopa o con otros medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Eventos isquémicos cardiovasculares

Inbrija debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Se debe tener cuidado en la administración de Inbrija a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y que presentan arritmias auriculares, nodales o ventriculares. La función cardíaca de estos pacientes debe monitorizarse con especial atención durante el inicio del tratamiento con Inbrija.

Úlcera péptica

La levodopa se debe administrar con precaución a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior).

Glaucoma

La levodopa puede causar un aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Los pacientes con glaucoma crónico pueden recibir tratamiento cuidadoso con levodopa si la presión intraocular está controlada y además, se realiza un estrecho seguimiento para detectar cambios en la presión intraocular durante la terapia.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un riesgo más elevado (de 2 a aproximadamente 6 veces más) de desarrollar melanoma en comparación con la población general. No hay evidencia que indique que el riesgo incrementado se debiera a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, como los medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se recomienda hacer exámenes periódicos de la piel para controlar la aparición de melanoma en los pacientes tratados con Inbrija.

Pruebas de laboratorio

Las anomalías en las pruebas de laboratorio incluyen aumentos en las pruebas de función hepática, como las de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina. También se han comunicado anomalías en el nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) y test de Coombs positivo.

Interferencia con las pruebas

La levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina cuando se usa una tira reactiva para la determinación de la cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. El uso de métodos de glucosa-oxidasa en las pruebas de glucosuria puede dar resultados falsos negativos.

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de diagnóstico erróneo de feocromocitoma en pacientes tratados con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa. Se deben interpretar con precaución las concentraciones plasmáticas y en la orina de las catecolaminas y de sus metabolitos en pacientes tratados con levodopa o levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipotensión ortostática

La levodopa puede causar hipotensión ortostática. Inbrija debe usarse con precaución si se administra con medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática, p. ej., antihipertensivos.

Infección respiratoria intercurrente

Los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de Inbrija durante una infección respiratoria son escasos. Según las estimaciones individuales sobre la gravedad de la infección respiratoria intercurrente, el tratamiento con Inbrija se continuará o suspenderá hasta que desaparezcan los síntomas respiratorios.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de levodopa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Inbrija durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La levodopa se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de la levodopa en recién nacidos y lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Inbrija.

Fertilidad

No hay información sobre los efectos de la levodopa sobre la fertilidad humana. En los estudios en animales no se han observado efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Algunos efectos adversos, como la somnolencia y el mareo, comunicados con otros medicamentos con levodopa, pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

Se debe informar a los pacientes tratados con medicamentos con levodopa y que presenten somnolencia y/o episodios de aparición repentina de sueño, que no deben conducir ni participar en actividades en las que una alteración del estado de alerta pueda ocasionarles a ellos o a terceros lesiones graves o la muerte (p. ej., uso de máquinas). Deben esperar hasta que estos episodios recurrentes y la somnolencia desaparezcan.

Reacciones adversas:

Perfil de toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en los ensayos clínicos con Inbrija fueron tos (15,6 %), caídas (8,7 %), infección respiratoria de vías altas (5,8 %), disquinesia (5,7 %) y alteraciones en el color del esputo (2,8 %). En relación con medicamentos con levodopa se ha comunicado reacciones adversas graves de edema alérgico, pero no así en los ensayos clínicos con Inbrija. Con los medicamentos con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa puede

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aparecer un complejo de síntomas similar al síndrome neuroléptico maligno y la rabdomiólisis, aunque no se ha comunicado ningún caso en los ensayos clínicos con Inbrija. En relación con los medicamentos con levodopa se ha comunicado hemorragia gastrointestinal, y esta reacción adversa se ha observado una vez en los ensayos clínicos con Inbrija.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia en la tabla 1 a continuación. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas				Melanoma maligno

Sistema de la clasificación de órganos (incl. quistes y pólipos)	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia, Agranulocitosis, Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos				Confusión, Alucinaciones, Depresión, Ansiedad, Sueños extraños, Insomnio, Trastorno psicótico, Trastorno del control de los impulsos (ver sección 4.4), Agitación, Intento de suicidio (ver sección 4.4), Desorientación, Síndrome de disregulación dopaminérgica, Euforia, Libido aumentada, Bruxismo, Paranoia, Delirio
Trastornos del sistema nervioso		Disquinesia		Distonía, Fenómenos ON-OFF, Somnolencia, Mareo, Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, Parestesia, Cefalea, Temblores, Convulsiones, Aparición repentina de sueño (ver sección 4.4),

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				Síndrome de las piernas inquietas, Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4), Ataxia, Disgeusia, Trastorno cognitivo, Síndrome de Horner, Demencia
Trastornos oculares				Visión borrosa, Diplopía, Mídrisis, Crisis oclóginas, Blefaroespasma
Trastornos cardíacos				Trastornos del ritmo cardíaco* (ver sección 4.4), Palpitaciones
Trastornos vasculares				Hipotensión ortostática (ver sección 4.4), Hipertensión, Síncope, Tromboflebitis, Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Infección respiratoria de vías altas, Alteración del color del esputo, Alteración del color de la secreción nasal, Irritación de garganta	Sensación de asfixia	Disnea, Respiración anormal, Disfonia, Hipo
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Vómitos		Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Xerostomía, Hemorragia gastrointestinal, Úlcera péptica (ver sección 4.4), Disfagia, Dispepsia,

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				Glosodinia, Flatulencia, Alteración del color de la saliva, Hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema, Hiperhidrosis, Exantema, Prurito, Púrpura de Schoenlein Henoch, Urticaria, Alopecia, Alteración del color del sudor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Espasmos musculares, Trismo
Trastornos renales y urinarios				Retención urinaria, Cromaturia, Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Edema periférico, Astenia, Fatiga, Malestar general, Alteración de la marcha, Dolor torácico
Exploraciones complementarias				Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, Aumento de la bilirrubina sanguínea, Aumento de la glucosa sanguínea.

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				Aumento de la creatinina sanguínea, Aumento del ácido úrico sanguíneo, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito, Presencia de orina en la sangre, Aumento de la urea sanguínea, Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, Test de Coombs positivo, Leucocitos positivos en orina, Pruebas para la identificación bacteriana positivas, Pérdida de peso, Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caidas		

^a El trastorno del ritmo cardíaco es un término combinado que engloba fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, disfunción sinusal, bradicardia y taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aparición repentina de sueño

La levodopa se asocia a somnolencia y, en muy raras ocasiones, a una excesiva somnolencia diurna y episodios de aparición repentina del sueño.

Trastornos del control de impulsos

Se pueden producir ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones de comida y comida compulsiva en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa.

Tos

La tos comunicada en los ensayos clínicos con Inbrija era, mayoritariamente, de intensidad leve a moderada, y fue notificada habitualmente en los primeros 30 días del tratamiento. Un 2% de los participantes abandonaron los ensayos clínicos con Inbrija por la tos.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sensación de asfixia

En la experiencia postcomercialización ha habido notificaciones de sensación de asfixia asociada al impacto del polvo del medicamento en la parte posterior de la garganta, inmediatamente después de la administración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos

El uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos está contraindicado con levodopa. La administración de cualquier inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivo debe interrumpirse al menos 14 días antes de iniciar el tratamiento con levodopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) selectivos

El uso concomitante de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) selectivos (p. ej., rasagilina, selegilina y safinamida) con levodopa puede estar relacionado con hipotensión ortostática. Se debe hacer una monitorización estrecha de los pacientes que estén tomando estos medicamentos.

Antagonistas del receptor dopaminérgico D2 e isoniazida

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona y metoclopramida) y la isoniazida pueden reducir la eficacia de la levodopa. Los pacientes que estén tomando estos medicamentos deben ser monitorizados por si los síntomas de la enfermedad de Parkinson empeoran.

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se han añadido combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de los pacientes que ya reciben ciertos antihipertensivos. Durante el uso concomitante con Inbrija puede ser necesario ajustar la dosis de los antihipertensivos.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos pueden actuar sinérgicamente con la levodopa para mejorar los temblores. No obstante, su uso concomitante puede empeorar los trastornos motores involuntarios. Los anticolinérgicos pueden reducir el efecto de los medicamentos de levodopa orales por su absorción retardada. Es posible que se deba ajustar la dosis de levodopa.

Inhibidores de la COMT

Se ha demostrado que la adición de entacapona a levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa aumenta en un 30 % la biodisponibilidad de la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de la levodopa cuando se administra con inhibidores de la COMT.

Antidepresivos tricíclicos

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En raras ocasiones se han notificado reacciones adversas, como hipertensión y disquinesia, debido al uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos y levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa.

Amantadina

La administración concomitante de levodopa y amantadina puede aumentar la confusión, las alucinaciones, las pesadillas, los problemas gastrointestinales u otros efectos secundarios similares a los provocados por la atropina. En pacientes tratados con amantadina y levodopa se han observado reacciones psicóticas.

Medicamentos pulmonares locales o sistémicos

No se han investigado las interacciones de Inbrija con los medicamentos pulmonares locales o sistémicos, porque Inbrija no está recomendado para pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad pulmonar crónica subyacente.

Vía de administración: Inhalatoria oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

Antes de iniciar la administración de Inbrija, los pacientes deben encontrarse en tratamiento estable con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa (p. ej., carbidopa o benserazida).

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Inbrija deben ser capaces de reconocer el inicio de sus síntomas OFF y de poder preparar el inhalador o, si no, tener a un cuidador responsable que pueda preparar el inhalador para ellos cuando sea necesario.

Inbrija se debe inhalar cuando empiezan a reaparecer los síntomas, motores o no motores, de un periodo OFF.

La dosis recomendada de Inbrija es de 2 cápsulas duras hasta 5 veces al día. Cada cápsula contiene 33 mg de levodopa. La dosis diaria máxima de Inbrija no debe superar las 10 cápsulas (330 mg). No se recomienda tomar más de 2 cápsulas en cada periodo OFF. Si se supera la dosis recomendada pueden producirse las reacciones adversas asociadas a la levodopa.

Si se reduce la dosis o se deja de tomar un medicamento con levodopa de forma abrupta, se debe hacer una estrecha monitorización de los pacientes, especialmente si reciben también neurolépticos. Ver la sección 4.4 sobre la aparición de hiperpirexia y la confusión secundarias a la suspensión del medicamento.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Inbrija para los pacientes ancianos (≥ 65 años). Solo se dispone de datos limitados en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años).

Insuficiencia renal

Inbrija no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con enfermedad renal grave.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

Inbrija no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inbrija en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo por vía inhalatoria. Las cápsulas duras Inbrija no se deben tragar.

El inhalador Inbrija se debe desechar cuando se hayan usado todas las cápsulas.

Las cápsulas solo se deben extraer del blíster justo antes de usarlas.

El médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo administrar correctamente el medicamento. Más adelante se proporciona un resumen del modo de uso de Inbrija.

- Una dosis completa son 2 cápsulas administradas una después de otra.
- El paciente debe cargar 1 cápsula en el inhalador Inbrija, inspirar y aguantar la respiración durante 5 segundos. Durante la inspiración, debe escuchar cómo la cápsula «gira».
- Después, la cápsula usada se saca del inhalador Inbrija y se carga la segunda. El tiempo entre la inhalación del polvo de la primera cápsula y la inhalación de la segunda no debe superar los 10 minutos.
- Es importante indicar a los pacientes que si no escuchan o sienten cómo la cápsula «gira» mientras están inhalando, deberán inspirar de nuevo la misma cápsula, pero de un modo más profundo y prolongado, o puede que tengan que limpiar la boquilla.

Condición de venta: Venta bajo prescripción

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 concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20231217060
- Inserto allegado mediante radicado 20231217060

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231217060 se solicita aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, información para prescribir, inserto allegados mediante radicado 20231217060 para el principio activo levodopa en cápsula dura con polvo para inhalación que contiene 42 mg de levodopa (INBRIJA®) en la indicación “... *tratamiento intermitente de fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa*”.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soportes presenta:

Estudios preclínicos sobre tolerabilidad, toxicidad, cinética y farmacodinamia de levodopa administrada por inhalación en animales de experimentación suficientes para recomendar su estudio en humanos.

Cinco estudios fase 1, de tolerabilidad, cinética, dosis ascendentes, uno de ellos en pacientes con enfermedad de Parkinson y Síntomas OFF Temprano en la Mañana. Dos estudios fase 2, en Pacientes con la Enfermedad de Parkinson con Fluctuaciones en la Respuesta Motora, uno de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica (CVT-301-002) y otro de eficacia y seguridad (CVT-301-003).

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT02240030 (SPAN-PD™, CVT-301-004) de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 351 pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras durante un mínimo de 2 horas de tiempo OFF diario promedio por día de vigilia (116 fueron asignados a placebo, 115 fueron asignados para recibir 60 mg de levodopa inhalada y 120 fueron asignados para recibir 84 mg de levodopa inhalada. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la puntuación en la parte 3 de la escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) desde antes de la administración hasta 30 minutos posterior a la administración en la semana 12, en la que se encontró cambio medio de mínimos cuadrados [LS] de -9,83 para el grupo que recibió Levodopa inhalada y -5,91 para el grupo que recibió placebo ($p = 0,009$). También se encontró diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que respondieron (lograron la resolución de una OFF a un estado ON y mantuvieron estado ON) dentro de los 60 minutos posteriores a la dosis entre el grupo que recibió 84 mg de levodopa versus el grupo que recibió placebo (57,7% versus 36,1%). No se encontraron diferencias notables en otras variables secundarias analizadas.

Se encontraron eventos adversos (EA) dentro de lo esperado para levodopa.

Se presentaron eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) graves en 2,7% de los que recibieron placebo, 5,3% de los que recibieron 60 mg de levodopa y 1,8% de los que recibieron 84 mg de levodopa. Los eventos adversos considerados posiblemente asociados con el medicamento fueron hipotensión y fibrilación auricular, notificados en un paciente que recibió 60 mg y otro que recibió 84 mg de levodopa respectivamente.

De los participantes que recibieron placebo 1,8% presentaron tos, en comparación con los que recibieron levodopa 60 mg (15,0%) y 84 mg (14,9%). Se retiraron del estudio por EAET 3 (2,7%) en el grupo que recibió placebo, en comparación con 3 (2,7%) y 6 (5,3%) en los que recibieron levodopa 60 y 84 mg respectivamente. Hubo 9 EAET de discinesia en 9 pacientes, 0% en el grupo que recibió placebo; 4,4% y 3,5% en los grupos que recibieron levodopa 60 y 84 mg respectivamente.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como apoyo para la demostración de eficacia y seguridad allega información sobre el estudio NCT02352363 (CVT-301-005) abierto, aleatorizado en curso para evaluar la seguridad a 12 meses de levodopa inhalada, incluye 278 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática Etapa 1 a 3 (en el estado ON) que experimentaron fluctuaciones motoras durante un mínimo de 2 horas de tiempo OFF diario promedio por día de vigilia, los cuales fueron asignados al grupo de tratamiento levodopa 84 mg inhalado y 130 pacientes fueron asignados a la cohorte observacional.

Los resultados preliminares de espirometría y capacidad de difusión del monóxido de carbono sugieren que el tratamiento adyuvante con levodopa 84 mg durante una duración de tratamiento de 52 semanas no altera la progresión natural de la función pulmonar en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El porcentaje de pacientes en el grupo de tratamiento con levodopa que experimentaron EA que condujo al retiro del estudio, la interrupción del fármaco del estudio o la reducción de la dosis fue del 7,4%, 5,5% y 3,3%, respectivamente. En general, el 63,6% de los pacientes experimentaron al menos 1 EAET: 67,2% en el grupo de tratamiento con levodopa y 55,9% en la cohorte observacional.

Los EAET notificados con mayor frecuencia (que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes) en el grupo de tratamiento con levodopa fueron tos (35 pacientes, 12,9%), nasofaringitis (17 pacientes, 6,3%), discinesia (15 pacientes, 5,5%) y caída (14 pacientes, 5,2%). Se notificaron EA graves en el 14,8% de los pacientes del grupo de tratamiento con 84 mg de levodopa inhalada y en el 10,2% de los pacientes de la cohorte observacional.

En el análisis exploratorio de eficacia se encontró que al menos 90% de los pacientes lograron una reducción \geq de 3 puntos en la puntuación de la parte 3 de UPDRS a los 20 o 30 minutos después de la dosis en cada visita, con el porcentaje máximo de respondedores a los 60 minutos después de la dosis que osciló entre el 96,5% y el 99,6%.

El porcentaje de pacientes que recibieron 84 mg de levodopa inhalada que lograron la resolución de una OFF a un estado ON dentro de los 60 minutos y mantuvieron el estado ON en 60 minutos después de la administración del fármaco del estudio en las evaluaciones 2 a 6 fue consistente durante el período de tratamiento y varió de 80,0% a 85,4%.

La Sala considera que la evidencia presentada sugiere que en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras durante un mínimo de 2 horas de tiempo OFF diario promedio por día de vigilia la administración de 84 mg de levodopa inhalada representa un modesto beneficio respecto a placebo, con un perfil de eventos adversos conocido para levodopa, al que se adiciona tos. En concepto de la Sala existe incertidumbre sobre la relevancia clínica del posible beneficio dado que la diferencia en la variable principal del estudio clínico fundamental no supera el umbral de la mínima diferencia de importancia clínica y sobre los posible efectos adversos a largo plazo

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionados con la vía de administración; por tanto, recomienda requerir al interesado para que justifique la relevancia clínica de la diferencia encontrada de la administración de levodopa versus placebo en la indicación solicitada y presente información clínica adicional que contribuya a disminuir las incertidumbres mencionadas.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 BRILINTA® 60 MG BRILINTA® 90 MG

Expediente : 20097742 / 20039341
Radicado : 20211159398/ 20231168850
20211159399/ 20231168865
Fecha : 27/06/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene ticagrelor 60 mg
- Cada tableta recubierta contiene ticagrelor 90 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

BRILINTA® 90 mg:

BRILINTA® está indicado para ser coadministrado con Acido Acetil Salicílico (ASA) para la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

BRILINTA 60 mg:

BRILINTA® 60 mg está indicada para la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes.
- Sangrado patológico activo.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática grave.

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

- Modificación de Posología y grupo etario
- Modificación de Advertencias y precauciones

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de Reacciones Adversas
- IPP IPP Clave 1-2023 Doc ID-003885881 Versión 7.0 Fecha de preparación Junio de 2023
- Inserto para Paciente Doc ID-005193861 V 2.0 Fecha de preparación Junio de 2023.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211159398/ 20231168850 / 20211159399/ 20231168865 se solicita evaluación de modificación de posología y grupo etario, advertencias y precauciones y reacciones adversas, así mismo aprobación de información para prescribir Clave 1-2023 Doc ID-003885881 Versión 7.0 Fecha de preparación Junio de 2023 e inserto para paciente Doc ID-005193861 V 2.0 Fecha de preparación Junio de 2023 para ticagrelor tableta recubierta por 60 y 90 mg (Brilinta®) en las indicaciones: *“... coadministrado con Acido Acetil Salicílico (AAS) para la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular (para 90 mg) y prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico” (para 60 mg).*

Las principales modificaciones son incluir un texto para recomendar que al completar tres meses de terapia antiplaquetaria dual se pase a monoterapia con ticagrelor.

Presenta varios estudios (TWILIGHT (n = 7119), TICO (n = 3056) y GLOBAL LEADERS (n = 15968)) que soportan la recomendación de retirar AAS luego de tres meses en pacientes con SCA y recibieron intervención coronaria percutánea (ICP) se disminuye el riesgo de sangrado y se mantiene prevención de MACE.

También presenta evaluación post-comercialización que soporta la inclusión de riesgo de bradiarritmia, trombocitopenia y apnea de sueño.

La Sala considera que las modificaciones en el apartado de reacciones adversas son pertinentes; sin embargo, para las modificaciones en posología y advertencias la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica que demuestre que pasar de terapia antiplaquetaria dual después de tres meses a monoterapia con ticagrelor es superior pasar a monoterapia a AAS.

Adicionalmente, la Sala considera inconveniente incluir los textos *“...para la prevención de episodios aterotrombóticos...”* y *“...prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) ...”*, se prestan para interpretaciones equivocadas del balance beneficio-riesgo y por tanto al uso inapropiado. La Sala a expresado en varias ocasiones que:

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindicuen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

Por lo anterior, la Sala recomienda que las indicaciones para ticagrelor tableta recubierta por 60 y 90 mg queden así:

Para la concentración de 90 mg:

“Coadministrado con Acido Acetil Salicílico (AAS) en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular”.

Para la concentración de 60 mg:

“En pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico”.

3.1.9.2 TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL F. SUSPENSIÓN 80-400 MG/5 ML

Expediente : 51064
Radicado : 20211080805 / 20231180268
Fecha : 10/07/2023
Interesado : GENFAR S.A./ Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora

Composición:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada 100 mL contiene 1,6 g de trimetoprim y 8,0 g de sulfametoxazol

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones

Trimetoprim + sulfametoxazol sólo debe prescribirse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento sobrepasen a los riesgos; debe considerarse asimismo si sería conveniente utilizar un único agente antibacteriano eficaz. Dado que la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antibióticos varía en función del lugar y del tiempo, a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico debe tenerse siempre en cuenta la situación local.

infecciones respiratorias y otitis agudización de una bronquitis crónica, cuando haya buenas razones para preferir la asociación tmp-smz a un solo antibiótico. Otitis media en niños cuando haya buenas razones para preferir la asociación tmp-smz a un solo antibiótico.

tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por pneumocystis carinii en adultos y niños.

infecciones urogenitales

infecciones urinarias y chancroide.

infecciones gastrointestinales

fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, shigelosis (cepas sensibles de shigella flexneri y shigella sonnei cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero por escherichia coli enterotoxígena y cólera (como medida complementaria de la reposición hidroelectrolítica).

otras infecciones bacterianas infecciones por un amplio arco de gérmenes (administración posiblemente en combinación con la de otros antibióticos), por ejemplo: brucelosis, osteomielitis aguda o crónica, nocardiosis, micetoma, toxoplasmosis y blastomycosis sudamericana.

Contraindicaciones

Trimetoprim + sulfametoxazol está contraindicado en pacientes con un daño importante del parénquima hepático. Trimetoprim + sulfametoxazol también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos. Tampoco debe utilizarse trimetoprim + sulfametoxazol en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes. Trimetoprim + sulfametoxazol no debe administrarse a lactantes durante las primeras 6 semanas de vida. Debe evitarse la combinación de trimetoprim + sulfametoxazol y dofetilida.

advertencias:

adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas. Embarazo. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioderma, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene sacarina sódica.

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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para el prescriptor, versión CO_SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM_SUSP ORAL_400mg_5mL+80mg_5mL_PI_L Revisión 28 de junio del 2023.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias e interacciones; la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones

DOSIFICACIÓN

Forma de administración:

Se recomienda tomar Trimetoprim + Sulfametoxazol con algún alimento o bebida para minimizar cualquier posible alteración gastrointestinal. Para una correcta administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral se recomienda agitar bien antes de usar.

Dosis Estándar

- Adultos y niños mayores de 12 años:

160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/12 horas (2 comprimidos de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg/400 mg comprimidos cada 12 horas o 1 comprimido de Trimetoprim + Sulfametoxazol 160 mg/800 mg comprimidos cada 12 horas o 20 ml de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

- Lactantes y niños menores de 12 años (las dosis se aproximan a 6 mg de trimetoprima/30 mg de sulfametoxazol/kg/24 horas):

• 6 semanas a 5 meses: 20 mg de trimetoprima/ 100 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (2,5 ml de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

• 6 meses a 5 años: 40 mg de trimetoprima/ 200 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (2 comprimidos de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 20 mg/100 mg comprimidos cada 12 horas o 5 ml de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

• 6 a 12 años: 80 mg de trimetoprima/ 400 mg sulfametoxazol/ 12 horas (4 comprimidos de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 20 mg/100 mg comprimidos cada 12 horas o 10 ml de Trimetoprim + Sulfametoxazol Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

Si la mejoría clínica no es evidente después de 7 días de tratamiento, el paciente deberá ser reevaluado.

Como alternativa a la dosis estándar, se ha demostrado que un tratamiento con 160/800 mg de trimetoprima-sulfametoxazol (5/25 mg/kg respectivamente en niños) cada 12 horas

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante 3 días es apropiado para el tratamiento de infecciones agudas no complicadas del tracto urinario y de la diarrea infecciosa.

Dosificaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Si no se indica otra posología, se utilizará la dosis estándar.

Pacientes con insuficiencia renal:

Adultos y niños mayores de 12 años (no se dispone de información para niños menores de 12 años):

Aclaramiento de creatinina (ml/min) Dosis recomendada

>30	Dosis estándar
15-30	La mitad de la dosis estándar
<15	No se recomienda

Se recomienda realizar medidas de la concentración plasmática de sulfametoxazol a intervalos de 2-3 días en muestras obtenidas 12 horas después de la administración de Trimetoprim + sulfametoxazol. Si la concentración de sulfametoxazol total sobrepasa 150 microgramos/ml, debe interrumpirse el tratamiento hasta que el valor esté por debajo de 120 microgramos/ml.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)

Tratamiento

Adultos y niños: 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso por día, en dos o más dosis divididas durante dos semanas. El objetivo es conseguir el pico plasmático o niveles séricos de trimetoprima de ≥ 5 microgramos/ml.

Profilaxis

Adultos:

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol diarios, 7 días a la semana.
- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana, en días alternos.
- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol, dos veces al día, tres veces por semana, en días alternos.

Niños:

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- 6 semanas a 5 meses: 20 mg de trimetoprima/ 100 mg de sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 6 meses a 5 años: 40 mg de trimetoprima/ 200 mg de sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.

- 6 a 12 años: 80 mg de trimetoprima/ 400 mg sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.

También se pueden administrar las dosis arriba indicadas en dosis única, 3 veces por semana en días consecutivos.

La dosis diaria administrada en un día de tratamiento se aproxima a 150 mg de trimetoprima/m²/día y 750 mg de sulfametoxazol/m² /día. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

Toxoplasmosis

Profilaxis primaria

Adultos y niños mayores de 12 años:

- 80 mg de trimetoprima/ 400 mg de sulfametoxazol diarios.
- 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol 3 veces por semana.
- 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol diarios.

Niños:

150 mg de trimetoprima/m² de superficie corporal/día y 750 mg de sulfametoxazol/m² de superficie corporal /día en dos dosis. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

Tratamiento

Adultos (en niños no hay datos disponibles):

5 mg/kg de trimetoprima/ 25mg/kg de sulfametoxazol/12 horas durante 6 semanas.

Granuloma Inguinal (Donovanosis)

160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol (2 comprimidos de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg/400 mg comprimidos o 1 comprimido de Trimetoprim + Sulfametoxazol 160 mg/800 mg comprimidos), dos veces al día durante un periodo de al menos 3 semanas o hasta que todas las lesiones hayan desaparecido completamente.

Nocardiosis

10-15 mg/kg/día de trimetoprima /50-75 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos o más dosis divididas durante un periodo de 3-6 meses. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe ser más prolongado. Todos los pacientes con afectación del SNC deben ser tratados durante al menos un año.

Brucelosis

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La elección del régimen de tratamiento antimicrobiano y la duración del mismo debe basarse en la forma de presentación y en la presencia de condiciones subyacentes que puedan contraindicar ciertos antibióticos.

Adultos y niños mayores de 8 años:

160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (1 comprimido de Trimetoprim + Sulfametoxazol 160 mg/ 800 mg comprimidos/ 12 horas o 2 comprimidos de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg/400 mg comprimidos/ 12 horas) durante 6 semanas.

Niños menores de 8 años (en este grupo de edad se considera tratamiento de primera elección):

10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol dividido en dos tomas (es decir, 5 mg/kg de trimetoprima/ 25 mg/kg de sulfametoxazol/ 12 horas) durante 6 semanas.

Melioidosis

8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol (máximo 320 mg de trimetoprima/1.600 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas durante 3-6 meses.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES:

Trimetoprim + sulfametoxazol está contraindicado en pacientes con un daño importante del parénquima hepático. Trimetoprim + sulfametoxazol también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos.

No se debe administrar a pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos con el uso de trimetoprima y/o sulfonamidas. No se debe administrar a paciente con porfiria aguda. Tampoco debe utilizarse trimetoprim + sulfametoxazol en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes. Trimetoprim + sulfametoxazol no debe administrarse a lactantes durante las primeras 6 semanas de vida. Debe evitarse la combinación de trimetoprim + sulfametoxazol y dofetilida.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas y en el embarazo.

La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) e infección no complicada del tracto urinario (*E. coli*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

Se han producido casos raros de muerte, debidos a reacciones graves incluyendo necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad del aparato respiratorio.

Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe administrarse a pacientes con alteraciones hematológicas graves a excepción de aquellos casos en los que exista una supervisión médica estrecha.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trimetoprim + Sulfametoxazol ha sido administrado a pacientes bajo tratamiento con citotóxicos con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o sangre periférica.

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

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

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

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

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol, Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se han notificado en raras ocasiones casos de reacciones de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados al uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol.

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustolosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol durante periodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido folínico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología.

Debe mantenerse una diuresis adecuada en todo momento. Es rara la aparición de cristaluria *in vivo*, aunque se han encontrado cristales de sulfonamida en la orina de pacientes tratados. El riesgo se puede incrementar en pacientes con hipoalbuminemia.

En el tratamiento de pacientes con lesión grave del parénquima hepático, se debe tener cuidado debido a que pueden producirse cambios en la absorción y metabolismo de trimetoprim y sulfametoxazol.

El uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol puede conducir en muy raras ocasiones al desarrollo de colitis pseudomembranosa como consecuencia de la colonización con *Clostridium difficile*.

Existen algunos datos procedentes de estudios que pueden sugerir que Trimetoprim + Sulfametoxazol no debería administrarse a niños menores de 3 meses.

Linfocitosis hemofagocítica: Muy raramente se han notificado casos de HLH en pacientes tratados con Trimetoprim + Sulfametoxazol. La HLH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej., fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica alta, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece el diagnóstico de HLH, se debe suspender el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Toxicidad respiratoria: Durante el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol se han notificado casos muy raros y graves de toxicidad respiratoria, que a veces progresa hasta el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de SDRA. En tales circunstancias, se debe interrumpir el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol y administrar el tratamiento adecuado.

Pacientes con o en riesgo de porfiria: Debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol a pacientes con riesgo conocido o sospechoso de porfiria. Tanto el trimetoprim como las sulfonamidas (aunque no específicamente el sulfametoxazol) se han asociado con la exacerbación clínica de la porfiria.

Adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas. Embarazo. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo anquiderma, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene sacarina sódica.

Acidosis metabólica: El Trimetoprim + Sulfametoxazol se ha asociado con acidosis metabólica cuando se han excluido otras posibles causas subyacentes. Siempre se recomienda una estrecha vigilancia cuando se sospecha acidosis metabólica. La combinación de antibióticos en Trimetoprim + Sulfametoxazol solo debe usarse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos; se debe considerar el uso de un único agente antibacteriano eficaz.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener especial cuidado ya que se trata de un grupo más susceptible a las reacciones adversas y pueden sufrir con más probabilidad efectos graves como resultado de enfermedades coexistentes, por ejemplo, alteración de la función renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos.

En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), puede producirse hemólisis.

Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*) ya que la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con la penicilina.

Los pacientes fenilcetonúricos deben tener en cuenta que trimetoprim altera el metabolismo de la fenilalanina, aunque este hecho no es significativo con una dieta restrictiva adecuada.

En pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia se recomienda una monitorización cuidadosa del potasio y sodio sérico.

Interferencia con pruebas analíticas

Trimetoprim interfiere con los ensayos para la determinación de metotrexato sérico cuando se usa dihidrofolato reductasa procedente de *Lactobacillus casei*. No ocurre dicha interferencia si la determinación de metotrexato se efectúa por radioinmunoensayo.

Trimetoprim puede interferir en la estimación de la creatinina plasmática cuando se usa la reacción de picrato alcalino. Esto puede originar una sobreestimación de la creatinina plasmática/sérica del orden del 10%.

La inhibición funcional de la secreción tubular renal de creatinina puede producir una falsa caída en el porcentaje de aclaramiento estimado de creatinina.

Trimetoprim + Sulfametoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): reacciones cutáneas potencialmente mortales incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción de hipersensibilidad por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se han reportado con el tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim.

Los pacientes deben informar acerca de los signos y síntomas de manifestaciones serias en la piel y monitorearla de cerca. El riesgo de SSC, NET o DRESS es alto durante en las primeras semanas del tratamiento.

Si los síntomas o signos de SSC, NET o DRESS (por ejemplo, erupciones cutáneas progresivas incluyendo erupción cutánea, ampollas, lesiones de la membrana mucosa o alguno otro signo de hipersensibilidad en la piel) están presentes, el tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim debe ser interrumpido inmediatamente.

Los mejores resultados en el manejo de SSC, NET o DRESS se obtienen a través de un diagnóstico temprano e interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La abstinencia anticipada se asocia con un mejor resultado. En caso de que un paciente desarrolle SSC, NET o DRESS cuando estén siendo tratados con sulfametoxazol/trimetoprim, el tratamiento nunca debe reiniciarse en ese paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Trimetoprim y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida. Trimetoprim es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales. Estudios de casos-

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

control han mostrado que puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas de folato y defectos de nacimiento en humanos. Por tanto, Trimetoprim + Sulfametoxazol debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se emplea Trimetoprim + Sulfametoxazol durante el embarazo.

Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de kernicterus ya que en el recién nacido persisten durante varios días niveles plasmáticos significativos del fármaco de origen materno. Este riesgo teórico es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como prematuros o niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol en la etapa final del embarazo.

Lactancia

Trimetoprim y sulfametoxazol se excretan en la leche materna. Cuando los niños tienen, o están en riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trimetoprim + Sulfametoxazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

NUEVAS INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los pacientes de edad avanzada que sean tratados conjuntamente con diuréticos, especialmente tiazidas, puede incrementarse el riesgo de trombocitopenia e hiponatremia.

Algunos informes sugieren que los pacientes que reciben dosis de pirimetamina mayores de 25 mg por semana conjuntamente con Trimetoprim + Sulfametoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.

El tratamiento conjunto con zidovudina puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a Trimetoprim + Sulfametoxazol. Si el tratamiento concomitante es necesario, se deben monitorizar los parámetros hematológicos.

La administración de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg produce un incremento del 40 % en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprim. Lamivudina no produce efecto en la farmacocinética de trimetoprim o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Trimetoprim + Sulfametoxazol potencia la actividad anticoagulante de warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. Sulfametoxazol puede desplazarla de

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los lugares de unión a albúmina plasmática in vitro, por tanto, se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Trimetoprim + Sulfametoxazol prolonga la vida media de la fenitoína y si se administran conjuntamente se debe tener en cuenta el efecto excesivo de la fenitoína. Es importante vigilar el estado clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.

Se ha notificado con poca frecuencia potenciación de la acción de antidiabéticos orales tipo sulfonilurea. Se deben vigilar las glucemias.

En pacientes tratados con Trimetoprim + Sulfametoxazol y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.

Cuando se administra trimetoprim simultáneamente con fármacos que forman cationes a Ph fisiológico, y son parcialmente excretados por secreción renal activa (por ejemplo, procainamida, amantadina), existe posibilidad de una inhibición competitiva de este proceso que puede conducir a un incremento de la concentración plasmática de uno o ambos fármacos.

El uso conjunto de trimetoprim con digoxina ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina en algunos pacientes de edad avanzada.

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hiperpotasemia.

Trimetoprim + Sulfametoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además, se puede producir una adición del efecto antifolato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores.

Si se considera que Trimetoprim + Sulfametoxazol es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.

El uso conjunto de rifampicina y Trimetoprim + Sulfametoxazol da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de trimetoprim después de una semana. No parece que tenga relevancia clínica.

Trimetoprim altera el metabolismo de fenilalanina.

Se han notificado niveles plasmáticos elevados de dofetilida tras la administración conjunta de trimetoprim y dofetilida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida puede causar arritmias ventriculares asociadas con prolongaciones del intervalo QT, incluyendo torsade de pointes. La administración concomitante de dofetilida y trimetoprima está contraindicada.

Anticonceptivos: se han informado fallas de anticonceptivos orales con antibióticos. El mecanismo de este efecto no ha sido dilucidado. Las mujeres en tratamiento con antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del anticonceptivo oral, o elegir otro método anticonceptivo.

Azatioprina: Hay informes clínicos contradictorios de interacciones entre azatioprina y trimetoprima-sulfametoxazol, que dan lugar a anomalías hematológicas graves.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda al interesado ajustar la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.3 GLYPRESSIN® 1 MG

Expediente : 19979420
Radicado : 20231134710 / 20231185121
Fecha : 13/07/2023
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene terlipresina acetato 1 miligramo equivalente a telipresina base 0,86 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Hemorragias por várices esofágicas:

Terlipresina se utiliza para la atención de emergencias en caso de una hemorragia aguda por várices esofágicas hasta disponer de una terapia endoscópica. A continuación, se llevará a cabo la terapia con terlipresina para el tratamiento de las hemorragias por várices esofágicas, por lo general como terapia adicional a una detención endoscópica de la hemorragia. Terlipresina también podrá ser utilizado para reducir hemorragias previas.

Síndrome hepatorenal:

Tratamiento de emergencia del síndrome hepatorenal (tipo i), tal como está definido por los criterios de iac (club internacional de ascitis) en 2007, con insuficiencia renal aguda espontánea en pacientes con cirrosis grave y ascitis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo

Shock séptico en pacientes con bajo rendimiento cardíaco

Patología cardiovascular isquémica en la anamnesis, dado que la terlipresina puede inducir una isquemia

Precauciones y advertencias:

Glypressin® deberá ser utilizada con cuidado en las siguientes enfermedades concomitantes.

- O shock séptico
- O asma bronquial, insuficiencia respiratoria
- O hipertensión no tratada
- O patologías vasculares cerebrales, coronarias y periféricas (por ej. Arteriosclerosis avanzada)
- O patologías preexistentes de convulsiones (espasmos epilépticos)
- O arritmias

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- O patologías cardíacas
- O insuficiencia coronaria o infarto del miocardio previo.
- O insuficiencia renal crónica
- O pacientes mayores de 70 años, dado que son limitadas las experiencias con este grupo.

Los pacientes hipovolémicos reaccionan con frecuencia con una vasoconstricción marcada y con una reacción coronaria atípica.

En razón del débil efecto antidiurético de glypressin® (solamente aproximadamente el 3 % del efecto antidiurético de la vasopresina nativa) se deberá tener cuidado especialmente en pacientes con deficiencias preexistentes del metabolismo electrolítico por una posible hiponatremia e hipocalcemia.

Durante el tratamiento se requieren controles regulares de la presión arterial, del electrocardiograma, de la frecuencia cardíaca, del nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico.

Glypressin® podrá emplearse clínicamente sólo disponiendo instalaciones para terapia intensiva, con un control continuo de la función circulatoria del corazón.

En situaciones de emergencia, antes de la internación en una clínica, que hacen necesario un tratamiento inmediato, se deberá prestar atención a las apariciones de hipovolemia.

Glypressin® no tiene efecto en las hemorragias arteriales.

Para evitar necrosis locales en el lugar de la inyección, la inyección debería aplicarse en forma endovenosa.

Necrosis cutánea:

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia epidérmica y necrosis, sin referencia al lugar de la inyección. Los pacientes con presión periférica venosa u obesidad patológica parecen mostrar una tendencia más elevada a sufrir estas reacciones. Por ello en estos pacientes la terlipresina deberá administrarse sólo con especial cuidado.

Torsades de pointes (torsión de punta):

En el marco de estudios clínicos y experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de prolongación de intervalos qt y arritmias ventriculares incluso "torsades de pointes". En la mayoría de los casos los pacientes mostraron factores de predisposición como ser prolongaciones basales del intervalo qt, anomalías electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia) o tenían una medicación con un efecto que también alargaba el intervalo de qt. Por ello la terlipresina debería ser administrada sólo con especial cuidado en aquellos pacientes, que en su historia clínica hayan tenido prolongaciones de intervalo qt, anomalías electrolíticas o al mismo tiempo ingieren medicamentos, que pueden prolongar el intervalo qt, como antiarrítmicos, de la clase ia y iii, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que puedan provocar hipocalcemia o hipomagnesemia (como por ej. Algunos diuréticos).

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones especiales:

Personas mayores: existen solamente experiencias limitadas sobre el tratamiento en personas mayores, por ello la terlipresina deberá ser aplicada con especial cuidado en este grupo de pacientes. No hay recomendaciones de dosificación para personas mayores.

Debido a la falta de datos y poca experiencia glypressin® no deberá administrarse ni a niños ni a jóvenes.

Glypressin® 1 mg contiene sodio, pero menos que 1 mmol (23 mg) sodio por 5 ml de disolvente.

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 PIL CCDS 5.0 allegado mediante radicado No. 20231185121
- Información para prescribir versión CCDS 5.0 allegado mediante radicado No. 20231134710

Nueva dosificación

Posología y tipo de administración

Posología

Hemorragias por várices esofágicas.

Si no se prescribiera otra cosa, en el adulto se aplicará inicialmente 1-2 viales de GLYPRESSIN en forma intravenosa. Como dosis de mantenimiento se realiza en cada 4 a 6 horas la siguiente aplicación de un vial de GLYPRESSIN. La terapia deberá limitarse a 2-3 días de acuerdo con el desarrollo de la enfermedad.

Como valor guía para dosis máxima diaria de GLYPRESSIN se utilizan 6 x 20 µg/kg, es decir, en un adulto de 70 Kg de peso se considera en total el contenido de 8 a 9 viales espaciados cada 4 horas por día.

Síndrome hepatorenal.

El tratamiento se comienza en general en el adulto con una dosis de 1 vial de GLYPRESSIN® (1 mg terlipresina acetato) cada 4 - 6 horas. Como máximo la dosis puede ser aumentada a 2 viales de GLYPRESSIN (2 mg de terlipresina acetato) cada 4 horas, si la creatinina en suero luego de más de 3 días de tratamiento no se hubiera reducido como mínimo en un 25%.

El tratamiento se mantendrá durante tanto tiempo hasta que la creatinina en suero se haya reducido por debajo de 1,5 mg/dl (133 µmol/l). En caso de pacientes con reacción parcial (la creatinina en suero no se reduce por debajo de <133 µmol/l) o en pacientes en los que no se reduce la creatinina en suero debería finalizarse el tratamiento dentro de los 14 días.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raras veces se produce una recaída después de interrumpir el tratamiento. En general tiene efecto un nuevo tratamiento con terlipresina.

Datos clínicos demuestran que la administración simultánea de albúmina de 1 g/kg de peso corporal el primer día y a continuación en una dosificación de 20-40 g/día puede ser más efectiva, que si los pacientes con síndrome hepatorenal son tratados exclusivamente con terlipresina. En la mayoría de los estudios clínicos que estudian la utilización de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 se administró simultáneamente albúmina humana en las dosis mencionadas.

La duración promedio del tratamiento es de 10 días. La duración máxima del tratamiento no debería sobrepasar los 14 días.

Tipo de administración.

GLYPRESSIN 0.1 mg/ml solución inyectable se administra lentamente por vía intravenosa (bolo o en el síndrome hepatorenal tipo 1 como una infusión IV continua).

Como alternativa al bolo intravenoso, terlipresina puede ser administrada como una infusión intravenosa (IV) continua con una dosis inicial de 2 mg de terlipresina acetato/24 horas e incrementar hasta un máximo de 12 mg de terlipresina acetato/24 horas. La administración de terlipresina como una infusión IV continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Pacientes de mayor edad.

En pacientes mayores de 70 años edad, GLYPRESSIN deberá administrarse con cuidado.

Niños y jóvenes.

No existen experiencias sobre la administración en niños y jóvenes. Por lo tanto, GLYPRESSIN no está recomendado para niños y jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal crónica GLYPRESSIN debería aplicarse solamente con precaución.

Síndrome hepatorenal Tipo 1: Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere un ajuste.

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como ACLF (Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica) grado 3 y/o MELD (Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal) puntuación de ≥ 39 a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias y precauciones especiales para el empleo

GLYPRESSIN deberá ser utilizada con cuidado en las siguientes enfermedades concomitantes.

- Shock séptico
- Asma bronquial, insuficiencia respiratoria
- Hipertensión no tratada
- Patologías vasculares cerebrales, coronarias y periféricas (por ej. Arteriosclerosis avanzada)
- Patologías preexistentes de convulsiones (espasmos epilépticos)
- Arritmias
- Patologías cardíacas
- Insuficiencia coronaria o infarto del miocardio previo.
- Insuficiencia renal crónica
- Pacientes mayores de 70 años, dado que son limitadas las experiencias con este grupo.

Los pacientes hipovolémicos reaccionan con frecuencia con una vasoconstricción marcada y con una reacción coronaria atípica.

Debido al débil efecto antidiurético de GLYPRESSIN (solamente aproximadamente el 3 % del efecto antidiurético de la vasopresina nativa) se deberá tener cuidado especialmente en pacientes con deficiencias preexistentes del metabolismo electrolítico por una posible hiponatremia e hipocalcemia.

Durante el tratamiento se requieren controles regulares de la presión arterial, del electrocardiograma, de la frecuencia cardíaca, del nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico.

GLYPRESSIN podrá emplearse clínicamente sólo disponiendo instalaciones para terapia intensiva, con un control continuo de la función circulatoria del corazón.

Monitoreo durante el tratamiento

Durante el tratamiento, se requiere monitorear regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación del oxígeno, el nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico. Se requiere especial cuidado en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares dado que terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar.

En situaciones de emergencia, antes de la internación en una clínica, que hacen necesario un tratamiento inmediato, se deberá prestar atención a las apariciones de hipovolemia.

GLYPRESSIN no tiene efecto en las hemorragias arteriales.

Para evitar necrosis locales en el lugar de la inyección, la inyección debería aplicarse en forma endovenosa.

Necrosis cutánea

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia epidérmica y necrosis, sin referencia al lugar de la inyección (ver sección 4.8). Los pacientes con presión periférica venosa u obesidad patológica parecen mostrar una

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tendencia más elevada a sufrir estas reacciones. Por ello en estos pacientes la terlipresina deberá administrarse sólo con especial cuidado.

Torsades de pointes (Torsión de punta).

En el marco de estudios clínicos y experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de prolongación de intervalos QT y arritmias ventriculares incluso "Torsades de pointes" (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos los pacientes mostraron factores de predisposición como ser prolongaciones basales del intervalo QT, anomalías electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia) o tenían una medicación con un efecto que también alargaba el intervalo de QT. Por ello la terlipresina debería ser administrada sólo con especial cuidado en aquellos pacientes, que en su historia clínica hayan tenido prolongaciones de intervalo QT, anomalías electrolíticas o al mismo tiempo ingieren medicamentos, que pueden prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos, de la clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que puedan provocar hipocaliemia o hipomagnesemia (como por ej. algunos diuréticos).

Poblaciones especiales:

Personas mayores: Existen solamente experiencias limitadas sobre el tratamiento en personas mayores, por ello la terlipresina deberá ser aplicada con especial cuidado en este grupo de pacientes. No hay recomendaciones de dosificación para personas mayores.

Debido a la falta de datos y poca experiencia GLYPRESSIN no deberá administrarse ni a niños ni a jóvenes.

Síndrome hepatorenal Tipo 1

Insuficiencia renal

Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada.

Insuficiencia hepática

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF) grado 3 y/o Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD) puntuación de ≥ 39 , cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada.

Eventos respiratorios

Casos fatales de fallos respiratorios, incluyendo insuficiencia respiratoria debido a sobrecarga de fluido han sido reportados en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con inicios de dificultades para respirar o empeoramiento de enfermedad respiratoria primeramente deberían ser estabilizados antes de recibir su primera dosis de terlipresina.

Se debe proceder con precaución cuando se administra terlipresina junto con albúmina humana como parte del cuidado estándar para síndrome hepatorenal Tipo 1. En caso de signos y síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de fluido, se debe considerar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas respiratorios son graves o no se solventan, se debe discontinuar el tratamiento con terlipresina.

Sepsis/shock séptico

Se han reportado casos de sepsis/shock séptico, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1. Los pacientes deben ser monitoreados diariamente para cualquier signo o síntoma que sugiera infección.

GLYPRESSIN 1 mg contiene sodio, pero menos que 1 mmol (23 mg) sodio por 5 ml de disolvente.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes mencionadas en los estudios clínicos (Frecuencia 1- 10 %) son palidez, aumento de la presión arterial, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefaleas.

El efecto antidiurético de la terlipresina puede provocar una hiponatremia, si no se controla el metabolismo hídrico.

En la evaluación de las reacciones adversas, se toman como base las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)

Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocidas (La frecuencia no puede ser estimada en razón de los datos disponibles)

Hay reacciones adversas que aparecen doblemente en la tabla, debido a que las frecuencias estimadas difieren entre indicaciones.

MedDRA- Clase organica	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)	Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones y enfermedades parasitarias		Sepsis/shock séptico			
Patologías del metabolismo y nutricionales		Hiponatremia			
Patologías del sistema nervioso		Cefaleas	Desencadenante de crisis convulsivas		Accidente cerebrovascular
Cardiopatías		Bradicardia, arritmia ventricular y supraventricular, señales de isquemia en el electrocardiograma	Elevación aguda de la presión arterial especialmente en pacientes que ya sufren de hipertensión (generalmente baja en forma espontánea), taquicardia, fibrilación, extrasístoles ventriculares, angina pectoris, infarto del miocardio, sobrecarga hídrica con edema pulmonar, torsade de pointes, insuficiencia cardíaca.		Isquemia del miocardio
Patologías vasculares		Vasoconstricción periférica, isquemia periférica, hipertonia, palidez cutánea, hipotonía	Isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos		
Patologías de las vías respiratorias, de la caja torácica y del mediastino	Insuficiencia respiratoria*, Dineas*	Edema pulmonar*, Dificultad respiratoria*	Disnea , Respiración dolorosa Dolores torácicos Broncoespasmos Insuficiencia respiratoria, Paro respiratorio, Edema pulmonar*	Disnea	
Patologías del tracto gastrointestinal		Calambres abdominales espasmódicos. Náuseas, Diarrea	Vómitos		

Patologías cutáneas y del tejido celular subcutáneo		Palidez	Linfagitis, Necrosis cutáneas		
Embarazo, puerperio y patologías perinatales			Hipertonía uterina Isquemia uterina		
Patologías generales y trastornos en el lugar de la inyección			Necrosis en el lugar de la inyección		
Patologías de los órganos sexuales y de la glándula mamaria		Dolores pelvianos (en mujeres)			

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a Aplicable para síndrome hepatorenal Tipo 1. Las frecuencias están calculadas con base en el conjunto de población de seguridad en los estudios clínicos OT-0401, REVERSE y CONFIRM.
b Aplicable a <otras indicaciones aprobadas a parte del síndrome hepatorenal Tipo 1>

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado se informó sobre algunos casos de prolongaciones del intervalo QT y arritmias ventriculares inclusive “Torsades de pointes”.

En el marco de las experiencias después de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia y necrosis cutánea, sin hacer referencia al lugar de la inyección.

Seguridad relacionada con el método de administración

Con base en los resultados de un estudio controlado aleatorio multicéntrico especializado, la administración de terlipresina como una infusión IV continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas.

La comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas después de concedida la aprobación es de gran importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo–beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud están convocados a denunciar cada sospecha de un efecto adverso.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La terlipresina aumenta el efecto hipotensor de los β -bloqueantes no selectivos sobre la vena porta. La reducción de la frecuencia cardíaca causada por el tratamiento y del volumen cardíaco por minuto puede ser adjudicada a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca del nervus fagus como consecuencia de una presión arterial elevada. La administración simultánea de medicamentos de los que se sabe que inducen bradicardia, (por ej. Propofol, Sufentanil) puede provocar una severa braquicardia.

La terlipresina puede provocar arritmias ventriculares inclusive “Torsade de pointes” (Ver sección 4.4 y 4.8). Por ello la terlipresina debería ser administrada sólo con extremo cuidado en aquellos pacientes, que en su historia clínica hayan tenido prolongaciones de intervalo QT como antiarrítmicos de la clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos, y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que puedan provocar un exceso de potasio o de magnesio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231134710 / 20231185121 se solicita evaluación de modificación de dosificación/posología, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones, así mismo, aprobación de inserto Versión PIL CCDS 5.0 allegado mediante Radicado No. 20231185121 e información para prescribir versión CCDS 5.0 allegado mediante Radicado No. 20231134710.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda adicionar en el apartado de advertencias:

- En el caso del tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR), habrá que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda, y que esta insuficiencia renal no responde a una reposición apropiada de líquidos ni a la suspensión del tratamiento diurético si lo hubiere.
- **Eventos cardiovasculares:**
Los pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tratados con terlipresina presentan un riesgo aumentado de padecer efectos adversos cardiovasculares, tales como isquemia miocárdica, arritmia, isquemia intestinal o sobrecarga circulatoria. Por lo tanto, se debe extremar la precaución en el uso de terlipresina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o isquemia intestinal. Los pacientes que reciban tratamiento con terlipresina para reversión del SHR deben ser estrechamente monitorizados para detectar con prontitud la aparición de signos de isquemia o insuficiencia cardíaca, arritmias e isquemia intestinal. Asimismo, dado que la mayoría de pacientes con SHR van a ser tratados de manera concomitante con albúmina, los pacientes deben ser también estrechamente monitorizados para detectar a la mayor brevedad posibles signos de sobrecarga circulatoria.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Posología y tipo de administración

Posología

Hemorragias por várices esofágicas.

Si no se prescribiera otra cosa, en el adulto se aplicará inicialmente 1-2 viales de GLYPRESSIN en forma intravenosa. Como dosis de mantenimiento se realiza en cada 4 a 6 horas la siguiente aplicación de un vial de GLYPRESSIN. La terapia deberá limitarse a 2-3 días de acuerdo con el desarrollo de la enfermedad.

Como valor guía para dosis máxima diaria de GLYPRESSIN se utilizan 6 x 20 µg/kg, es decir, en un adulto de 70 Kg de peso se considera en total el contenido de 8 a 9 viales espaciados cada 4 horas por día.

Síndrome hepatorenal.

El tratamiento se comienza en general en el adulto con una dosis de 1 vial de GLYPRESSIN® (1 mg terlipresina acetato) cada 4 - 6 horas. Como máximo la dosis puede ser aumentada a 2 viales de GLYPRESSIN (2 mg de terlipresina acetato) cada 4 horas, si la creatinina en suero luego de más de 3 días de tratamiento no se hubiera reducido como mínimo en un 25%.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento se mantendrá durante tanto tiempo hasta que la creatinina en suero se haya reducido por debajo de 1,5 mg/dl (133 μ mol/l). En caso de pacientes con reacción parcial (la creatinina en suero no se reduce por debajo de <133 μ mol/l) o en pacientes en los que no se reduce la creatinina en suero debería finalizarse el tratamiento dentro de los 14 días.

Raras veces se produce una recaída después de interrumpir el tratamiento. En general tiene efecto un nuevo tratamiento con terlipresina.

Datos clínicos demuestran que la administración simultánea de albúmina de 1 g/kg de peso corporal el primer día y a continuación en una dosificación de 20-40 g/día puede ser más efectiva, que si los pacientes con síndrome hepatorenal son tratados exclusivamente con terlipresina. En la mayoría de los estudios clínicos que estudian la utilización de terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 se administró simultáneamente albúmina humana en las dosis mencionadas.

La duración promedio del tratamiento es de 10 días. La duración máxima del tratamiento no debería sobrepasar los 14 días.

Tipo de administración.

GLYPRESSIN 0.1 mg/ml solución inyectable se administra lentamente por vía intravenosa (bolo o en el síndrome hepatorenal tipo 1 como una infusión IV continua).

Como alternativa al bolo intravenoso, terlipresina puede ser administrada como una infusión intravenosa (IV) continua con una dosis inicial de 2 mg de terlipresina acetato/24 horas e incrementar hasta un máximo de 12 mg de terlipresina acetato/24 horas. La administración de terlipresina como una infusión IV continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Pacientes de mayor edad.

En pacientes mayores de 70 años edad, GLYPRESSIN deberá administrarse con cuidado.

Niños y jóvenes.

No existen experiencias sobre la administración en niños y jóvenes. Por lo tanto, GLYPRESSIN no está recomendado para niños y jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal crónica GLYPRESSIN debería aplicarse solamente con precaución.

Síndrome hepatorenal Tipo 1: Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442\mu$ mol/L (5.0 mg/dL), a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Insuficiencia hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere un ajuste.

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como ACLF (Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica) grado 3 y/o MELD (Modelo para la

Enfermedad Hepática en Etapa Terminal) puntuación de ≥ 39 a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el empleo

GLYPRESSIN deberá ser utilizada con cuidado en las siguientes enfermedades concomitantes.

- Shock séptico
- Asma bronquial, insuficiencia respiratoria
- Hipertensión no tratada
- Patologías vasculares cerebrales, coronarias y periféricas (por ej. Arteriosclerosis avanzada)
- Patologías preexistentes de convulsiones (espasmos epilépticos)
- Arritmias
- Patologías cardíacas
- Insuficiencia coronaria o infarto del miocardio previo.
- Insuficiencia renal crónica
- Pacientes mayores de 70 años, dado que son limitadas las experiencias con este grupo.

Los pacientes hipovolémicos reaccionan con frecuencia con una vasoconstricción marcada y con una reacción coronaria atípica.

Debido al débil efecto antidiurético de GLYPRESSIN (solamente aproximadamente el 3 % del efecto antidiurético de la vasopresina nativa) se deberá tener cuidado especialmente en pacientes con deficiencias preexistentes del metabolismo electrolítico por una posible hiponatremia e hipocalemia.

Durante el tratamiento se requieren controles regulares de la presión arterial, del electrocardiograma, de la frecuencia cardíaca, del nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico.

GLYPRESSIN podrá emplearse clínicamente sólo disponiendo instalaciones para terapia intensiva, con un control continuo de la función circulatoria del corazón.

Monitoreo durante el tratamiento

Durante el tratamiento, se requiere monitorear regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación del oxígeno, el nivel de sodio y potasio en suero, así como del metabolismo hídrico. Se requiere especial cuidado en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares dado que terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar.

En situaciones de emergencia, antes de la internación en una clínica, que hacen necesario un tratamiento inmediato, se deberá prestar atención a las apariciones de hipovolemia.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

GLYPRESSIN no tiene efecto en las hemorragias arteriales.

Para evitar necrosis locales en el lugar de la inyección, la inyección debería aplicarse en forma endovenosa.

Necrosis cutánea

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia epidérmica y necrosis, sin referencia al lugar de la inyección. Los pacientes con presión periférica venosa u obesidad patológica parecen mostrar una tendencia más elevada a sufrir estas reacciones. Por ello en estos pacientes la terlipresina deberá administrarse sólo con especial cuidado.

Torsades de pointes (Torsión de punta).

En el marco de estudios clínicos y experiencias luego de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de prolongación de intervalos QT y arritmias ventriculares incluso “Torsades de pointes”. En la mayoría de los casos los pacientes mostraron factores de predisposición como ser prolongaciones basales del intervalo QT, anomalías electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia) o tenían una medicación con un efecto que también alargaba el intervalo de QT. Por ello la terlipresina debería ser administrada sólo con especial cuidado en aquellos pacientes, que en su historia clínica hayan tenido prolongaciones de intervalo QT, anomalías electrolíticas o al mismo tiempo ingieren medicamentos, que pueden prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos, de la clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que puedan provocar hipocalcemia o hipomagnesemia (como por ej. algunos diuréticos).

En el caso del tratamiento del síndrome hepatorenal (SHR), habrá que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda, y que esta insuficiencia renal no responde a una reposición apropiada de líquidos ni a la suspensión del tratamiento diurético si lo hubiere.

Eventos cardiovasculares:

Los pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tratados con terlipresina presentan un riesgo aumentado de padecer efectos adversos cardiovasculares, tales como isquemia miocárdica, arritmia, isquemia intestinal o sobrecarga circulatoria. Por lo tanto, se debe extremar la precaución en el uso de terlipresina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o isquemia intestinal. Los pacientes que reciban tratamiento con terlipresina para reversión del SHR deben ser estrechamente monitorizados para detectar con prontitud la aparición de signos de isquemia o insuficiencia cardíaca, arritmias e isquemia intestinal. Asimismo, dado que la mayoría de pacientes con SHR van a ser tratados de manera concomitante con albúmina, los pacientes deben ser también estrechamente monitorizados para detectar a la mayor brevedad posibles signos de sobrecarga circulatoria.

Poblaciones especiales:

Personas mayores: Existen solamente experiencias limitadas sobre el tratamiento en personas mayores, por ello la terlipresina deberá ser aplicada con especial cuidado en este grupo de pacientes. No hay recomendaciones de dosificación para personas mayores.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a la falta de datos y poca experiencia GLYPRESSIN no deberá administrarse ni a niños ni a jóvenes.

Síndrome hepatorenal Tipo 1

Insuficiencia renal

Terlipresina debería evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, esto es, valor de referencia de creatinina en suero de $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada.

Insuficiencia hepática

Terlipresina debería evitarse en pacientes con enfermedad hepática grave definida como Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF) grado 3 y/o Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD) puntuación de ≥ 39 , cuando se tratan con terlipresina para el síndrome hepatorenal Tipo 1, a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos. En los estudios clínicos, para este tipo de pacientes, se han observado eficacia reducida en la reversión del síndrome hepatorenal, riesgo incrementado de eventos adversos, y mortalidad incrementada.

Eventos respiratorios

Casos fatales de fallos respiratorios, incluyendo insuficiencia respiratoria debido a sobrecarga de fluido han sido reportados en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1.

Pacientes con inicios de dificultades para respirar o empeoramiento de enfermedad respiratoria primeramente deberían ser estabilizados antes de recibir su primera dosis de terlipresina.

Se debe proceder con precaución cuando se administra terlipresina junto con albúmina humana como parte del cuidado estándar para síndrome hepatorenal Tipo 1. En caso de signos y síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de fluido, se debe considerar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas respiratorios son graves o no se solventan, se debe discontinuar el tratamiento con terlipresina.

Sepsis/shock séptico

Se han reportado casos de sepsis/shock séptico, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con terlipresina para síndrome hepatorenal Tipo 1. Los pacientes deben ser monitoreados diariamente para cualquier signo o síntoma que sugiera infección.

GLYPRESSIN 1 mg contiene sodio, pero menos que 1 mmol (23 mg) sodio por 5 ml de disolvente.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes mencionadas en los estudios clínicos (Frecuencia 1- 10 %) son palidez, aumento de la presión arterial, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefaleas.

El efecto antidiurético de la terlipresina puede provocar una hiponatremia, si no se controla el metabolismo hídrico.

En la evaluación de las reacciones adversas, se toman como base las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)

Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocidas (La frecuencia no puede ser estimada en razón de los datos disponibles)

Hay reacciones adversas que aparecen doblemente en la tabla, debido a que las frecuencias estimadas difieren entre indicaciones.

MedDRA- Clase organica	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)	Ocasionales ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones y enfermedades parasitarias		Sepsis/shock séptico			
Patologías del metabolismo y nutricionales		Hiponatremia			
Patologías del sistema nervioso		Cefaleas	Desencadenante de crisis convulsivas		Accidente cerebro vascular
Cardiopatías		Bradicardia, arritmia ventricular y supraventricular, señales de isquemia en el electrocardiograma	Elevación aguda de la presión arterial especialmente en pacientes que ya sufren de hipertensión (generalmente baja en forma espontánea), taquicardia, fibrilación, extrasístoles ventriculares, angina pectoris, infarto del miocardio, sobrecarga hídrica con edema pulmonar, torsade de pointes, insuficiencia cardíaca.		Isquemia del miocardio
Patologías vasculares		Vasoconstricción periférica, isquemia periférica, hipertonia, palidez cutánea, hipotonía	Isquemia intestinal, cianosis periférica, sofocos		
Patologías de las vías respiratorias, de la caja torácica y del mediastino	Insuficiencia respiratoria*, Dineas*	Edema pulmonar*, Dificultad respiratoria*	Disnea , Respiración dolorosa Dolores torácicos Broncoespasmos Insuficiencia respiratoria, Paro respiratorio, Edema pulmonar*	Disnea	
Patologías del tracto gastrointestinal		Calambres abdominales espasmódicos. Náuseas, Diarrea	Vómitos		

Patologías cutáneas y del tejido celular subcutáneo		Palidez	Linfagitis, Necrosis cutáneas		
Embarazo, puerperio y patologías perinatales			Hipertonia uterina Isquemia uterina		
Patologías generales y trastornos en el lugar de la inyección			Necrosis en el lugar de la inyección		
Patologías de los órganos sexuales y de la glándula mamaria		Dolores pelvianos (en mujeres)			

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a Aplicable para síndrome hepatorenal Tipo 1. Las frecuencias están calculadas con base en el conjunto de población de seguridad en los estudios clínicos OT-0401, REVERSE y CONFIRM.

b Aplicable a <otras indicaciones aprobadas a parte del síndrome hepatorenal Tipo 1>

En el marco de las experiencias luego de la introducción en el mercado se informó sobre algunos casos de prolongaciones del intervalo QT y arritmias ventriculares inclusive “Torsades de pointes”.

En el marco de las experiencias después de la introducción en el mercado, se informaron algunos casos de isquemia y necrosis cutánea, sin hacer referencia al lugar de la inyección.

Seguridad relacionada con el método de administración

Con base en los resultados de un estudio controlado aleatorio multicéntrico especializado, la administración de terlipresina como una infusión IV continua puede ser asociada con índices bajos de eventos adversos graves más que con la administración mediante bolo intravenoso.

Comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas.

La comunicación sobre la sospecha de reacciones adversas después de concedida la aprobación es de gran importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo–beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud están convocados a denunciar cada sospecha de un efecto adverso.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo.

GLYPRESSIN está contraindicada durante el embarazo.

GLYPRESSIN provoca contracciones uterinas y una elevada presión intrauterina durante los primeros meses del embarazo y puede disminuir el flujo sanguíneo uterino.

GLYPRESSIN puede tener un efecto perjudicial sobre el embarazo y el feto.

Después de finalizado el tratamiento con GLYPRESSIN los conejos mostraban abortos espontáneos y malformaciones.

Lactancia.

Se desconoce si la terlipresina pasa a la leche materna. La secreción de terlipresina a la leche materna no se ha investigado en animales. No puede excluirse un riesgo para el niño amamantado.

Deberá decidirse si se debe interrumpir la lactancia o si se descarta el tratamiento con la terlipresina.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deberá tenerse en cuenta tanto el beneficio de la lactancia para el niño como también el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La terlipresina aumenta el efecto hipotensor de los β -bloqueantes no selectivos sobre la vena porta. La reducción de la frecuencia cardíaca causada por el tratamiento y del volumen cardíaco por minuto puede ser adjudicada a la inhibición reflexogénica de la actividad cardíaca del nervus vagus como consecuencia de una presión arterial elevada. La administración simultánea de medicamentos de los que se sabe que inducen bradicardia, (por ej. Propofol, Sufentanil) puede provocar una severa bradicardia.

La terlipresina puede provocar arritmias ventriculares inclusive “Torsade de pointes”. Por ello la terlipresina debería ser administrada sólo con extremo cuidado en aquellos pacientes, que en su historia clínica hayan tenido prolongaciones de intervalo QT como antiarrítmicos de la clase IA y III, eritromicina, ciertos antihistamínicos, y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que puedan provocar un exceso de potasio o de magnesio.

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

3.1.9.4 LOKELMA 10G LOKELMA 5G

Expediente : 20176758 / 20178017
Radicado : 20231188591 / 20231188586
Fecha : 17/07/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada sachet contiene ciclosilicato de sodio y zirconio 10g
- Cada sachet contiene ciclosilicato de sodio y zirconio 5g

Forma farmacéutica: polvo

Indicaciones:

Lokelma® está indicado como alternativo en el tratamiento de hiperkalemia (hiperpotasemia) en pacientes adultos.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/l

Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.

Se puede observar hipokalemia con potenciales eventos cardiacos entre otros. Si es necesario se debe titular la dosis de lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

Debido a la demora en su inicio de acción no debe ser usado como tratamiento de emergencia en hiperkalemia que amenaza la vida.

Interferencia de imágenes de rayos x

Lokelma puede ser opaco a los rayos x y, por lo tanto, puede afectar la interpretación de resultados radiográficos.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-003927828 Versión 5.0
- Información para prescribir versión Clave 1-2023 IPP: Doc ID-003927820 versión 4.0

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de LOKELMA® es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mantenimiento. Si no se alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal

No se requieren cambios de las dosis normales para pacientes con insuficiencia renal que no estén con hemodiálisis crónica.

Para pacientes en diálisis, LOKELMA solo debe administrarse en días sin diálisis.

La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día. Para establecer la normopotasemia (4,0-5,0 mmol/L), la dosis puede aumentarse o disminuirse semanalmente en función del valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico largo (LIDI). La dosis puede ajustarse a intervalos de una semana en incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día en días sin diálisis. Mantener normopotasemia, se recomienda controlar el potasio sérico regularmente (p. ej., mensualmente).

Pacientes con daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LOKELMA® en pacientes pediátricos.

Método de administración

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del (de los) sachet(s) en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

LOKELMA® se puede tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de LOKELMA® en estudios clínicos para la reducción de la hiperkalemia, incluyendo a más de 1.500 pacientes.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia estuvo constituida por eventos relacionados con edema. que fueron reportados por 5.7% LOKELMA® pacientes; 1.7, 2.7, 5.2, y 14.3% de los pacientes aleatorizados a placebo, LOKELMA® 5 g, 10 g, o 15 g una vez al día hasta un mes, respectivamente. Cincuenta y tres por ciento fue manejado iniciando una dosis de diurético; los restantes no requirieron tratamiento.

En estudios clínicos, el 4,1% de pacientes tratados con LOKELMA® desarrolló hipokalemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que fue resuelto con ajuste o discontinuación de la dosis de LOKELMA®.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se usaron los siguientes códigos para denotar la frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clase de sistema orgánico	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipokalemia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ^a
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eventos relacionados con edema ^{b,c}

a. En estudios clínicos realizados en países con una población predominantemente asiática, se produjo estreñimiento con una frecuencia estimada del 8,9 % en pacientes que recibieron LOKELMA; y se resolvió con ajuste de dosis o suspensión del tratamiento.

b. Incluye retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, inflamación periférica.

c. Reacción adversa solo en la fase de mantenimiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231188591 / 20231188586

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se solicita evaluación de modificación de dosificación/posología, reacciones adversas, así mismo, aprobación de inserto Versión Doc ID-003927828 Versión 5.0 e información para prescribir versión Clave 1-2023 IPP: Doc ID-003927820 versión 4.0, para los productos Lokelma 10g y Lokelma 5g, principio activo ciclosilicato de sodio y zirconio, en las indicaciones: *“Lokelma® está indicado como alternativo en el tratamiento de hiperkalemia (hiperpotasemia) en pacientes adultos”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información.

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de LOKELMA® es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal

No se requieren cambios de las dosis normales para pacientes con insuficiencia renal que no estén con hemodiálisis crónica.

Para pacientes en diálisis, LOKELMA solo debe administrarse en días sin diálisis.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día. Para establecer la normopotasemia (4,0- 5,0 mmol/L), la dosis puede aumentarse o disminuirse semanalmente en función del valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico largo (LIDI). La dosis puede ajustarse a intervalos de una semana en incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día en días sin diálisis. Mantener normopotasemia, se recomienda controlar el potasio sérico regularmente (p. ej., mensualmente).

Pacientes con daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LOKELMA® en pacientes pediátricos.

Método de administración

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del (de los) sachet(s) en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

LOKELMA® se puede tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de LOKELMA® en estudios clínicos para la reducción de la hiperkalemia, incluyendo a más de 1.500 pacientes.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia estuvo constituida por eventos relacionados con edema. que fueron reportados por 5.7% LOKELMA® pacientes; 1.7, 2.7, 5.2, y 14.3% de los pacientes aleatorizados a placebo, LOKELMA® 5 g, 10 g, o 15 g una vez al día hasta un mes, respectivamente. Cincuenta y tres por ciento fue manejado iniciando una dosis de diurético; los restantes no requirieron tratamiento.

En estudios clínicos, el 4,1% de pacientes tratados con LOKELMA® desarrolló hipokalemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que fue resuelto con ajuste o discontinuación de la dosis de LOKELMA®.

Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se usaron los siguientes códigos para denotar la frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clase de sistema orgánico	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipokalemia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ^a
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eventos relacionados con edema ^{b,c}

- En estudios clínicos realizados en países con una población predominantemente asiática, se produjo estreñimiento con una frecuencia estimada del 8,9 % en pacientes que recibieron LOKELMA; y se resolvió con ajuste de dosis o suspensión del tratamiento
- Incluye retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, inflamación periférica.
- Reacción adversa solo en la fase de mantenimiento.

Norma farmacológica: 10.4.0.0.N10

La Sala aclara la norma farmacológica 10.4.0.0.N10 en el sentido de incluir el ATC así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
V03AE10	CICLOSILICATO DE SODIO Y ZIRCONIO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	5 g
V03AE10	CICLOSILICATO DE SODIO Y ZIRCONIO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	10 g

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Doc ID-003927828 Versión 5.0 la información para prescribir versión Clave 1-2023 IPP: Doc ID-003927820 versión 4.0.

3.1.9.5 ITROL®

Expediente : 19999657
 Radicado : 20231189910
 Fecha : 18/07/2023
 Interesado : Suiphar International S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene itraconazol microgránulos 467,5 mg (equivalente a itraconazol) 100 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Tratamiento de micosis profundas e intermedias de la paracoccidiomicosis, histoplasmosis y esporotricosis, alternativa en cromomicosis, aspergilosis, dermatomicosis y candidiasis vaginal y del tracto gastrointestinal

Contraindicaciones:

hipersensibilidad al itraconazol, embarazo y lactancia. Pacientes en edad fértil. Deben usar un control natal adecuado antes de que la terapia con itraconazol se pueda iniciar.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones

Nueva dosificación

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de candidiasis vulvovaginal	200 mg dos veces/día o 200 mg/día.	1 día o 3 días
Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas		
Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de dermatomicosis	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días 0 15 días
Tratamiento de dermatomicosis en regiones altamente queratinizadas como en la tinea pedis plantar y tinea manus palmar	200 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día	7 días 0 30 días
Tratamiento de pitiriasis versicolor	100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día	5-7 días
Tratamiento de candidiasis oral	100 mg una vez al día	15 días
Tratamiento de queratitis micótica	200 mg una vez al día	21 días La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo la respuesta clínica

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Onicomycosis, causado por dermatofitos y/o levaduras		
Onicomycosis Tratamiento por pulsos	Dosis y duración de tratamiento	
	Un tratamiento por pulsos consiste en dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces día) por una semana. Un tratamiento de dos pulsos está recomendado para infecciones de las uñas de las manos, y un tratamiento de tres pulsos para infecciones de las uñas de los pies. Los tratamientos de pulsos están siempre separados por un intervalo de tres semanas libre de fármaco. La respuesta clínica	

	empezará a evidenciarse como nuevo crecimiento de la uña, siguiendo con la discontinuación del tratamiento.	
Onicomycosis Tratamiento continuo	Dosis	Duración del tratamiento
Involucrado uñas de los pies con o sin uñas de las manos	200 mg/día una vez al día	3 meses

La eliminación del itraconazol de la piel y del tejido ungueal es más lenta que la del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza de 2-4 semanas después de finalizado el tratamiento para las infecciones cutáneas y de 6 a 9 meses después de finalizado el tratamiento para infecciones ungueales.

Micosis sistémicas			
Indicación	Dosis	Duración promedio del Tratamiento ⁽²⁾	Comentarios
Tratamiento de aspergilosis	200 mg una vez al día	2 – 5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada.
Tratamiento de candidiasis	100 – 200 mg una vez al día	3 semanas – 7 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa	200 mg dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽⁴⁾	Iniciar 1-3 días antes o al inicio de la quimioterapia hasta resolver la neutropenia
Tratamiento de criptococo-sis no meníngea	200 mg una vez al día	2 meses - 1 año	
Tratamiento de meningitis criptocócica	200 mg dos veces/día	2 meses - 1 año	
Meningitis criptocócica (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una vez al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	
Tratamiento de Histoplasmosis	200 mg una vez al día 200 mg una dos veces al día	8 meses	
Histoplasmosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una o dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peniciliosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una o dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	
Tratamiento de esporotricosis linfocutá-neo y cutáneo	100 mg o 200 mg una vez al día (lesiones localizadas) o 200 mg dos veces al día (lesiones extensivas)	3 meses a 6 meses	
Tratamiento de esporotri-cosis extracu-táneo	200 mg dos veces al día	12 meses	
Tratamiento de paracoccidioidomicosis	100 mg una vez al día	6 meses	Datos sobre la eficacia de SPORANO [®] capsulas a esta dosis para el tratamiento de paracocci-dioidomicosis en pacientes con SIDA no está disponible.
Tratamiento de cromomicosis	200 mg una vez al día	6 meses	

- (1) La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica.
 (2) La duración del tratamiento debe basarse en el estatus de la recuperación inmunológica.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- La coadministración de algunos sustratos metabolizados por CYP3A4 está contraindicado con Itraconazol. La administración concomitante puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de tanto de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de algunos de estos medicamentos pueden conducir a la prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal.
- Itraconazol está contraindicado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones en las que pelagra la vida del paciente o en otras infecciones graves.

Itraconazol está contraindicado durante el embarazo (excepto en casos que supongan una amenaza para la vida). Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento.

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231189910 se solicita modificación de dosificación/posología y contraindicaciones.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de candidiasis vulvovaginal	200 mg dos veces/día o 200 mg/día.	1 día o 3 días
Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas		
Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de dermatomicosis	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días 0 15 días
Tratamiento de dermatomicosis en regiones altamente queratinizadas como en la tinea pedis plantar y tinea manus palmar	200 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día	7 días 0 30 días
Tratamiento de pitiriasis versicolor	100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día	5-7 días
Tratamiento de candidiasis oral	100 mg una vez al día	15 días
Tratamiento de queratitis micótica	200 mg una vez al día	21 días La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo la respuesta clínica

Onicomicosis, causado por dermatofitos y/o levaduras		
Onicomicosis	Dosis y duración de tratamiento	
Tratamiento por pulsos	Un tratamiento por pulsos consiste en dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces día) por una semana. Un tratamiento de dos pulsos está recomendado para infecciones de las uñas de las manos, y un tratamiento de tres pulsos para infecciones de las uñas de los pies. Los tratamientos de pulsos están siempre separados por un intervalo de tres semanas libre de fármaco. La respuesta clínica	

	empezará a evidenciarse como nuevo crecimiento de la uña, siguiendo con la discontinuación del tratamiento.	
Onicomicosis	Dosis	Duración del tratamiento
Tratamiento continuo		
Involucrado uñas de los pies con o sin uñas de las manos	200 mg/día una vez al día	3 meses

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La eliminación del itraconazol de la piel y del tejido ungueal es más lenta que la del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza de 2-4 semanas después de finalizado el tratamiento para las infecciones cutáneas y de 6 a 9 meses después de finalizado el tratamiento para infecciones ungueales.

Micosis sistémicas			
Indicación	Dosis	Duración promedio del Tratamiento ⁽²⁾	Comentarios
Tratamiento de aspergilosis	200 mg una vez al día	2 – 5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada.
Tratamiento de candidiasis	100 – 200 mg una vez al día	3 semanas – 7 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa	200 mg dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽⁴⁾	Iniciar 1-3 días antes o al inicio de la quimioterapia hasta resolver la neutropenia
Tratamiento de criptococo-sis no meníngea	200 mg una vez al día	2 meses - 1 año	
Tratamiento de meningitis criptocócica	200 mg dos veces/día	2 meses - 1 año	
Meningitis criptocócica (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una vez al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	
Tratamiento de Histoplasmosis	200 mg una vez al día 200 mg una dos veces al día	8 meses	
Histoplasmosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una o dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peniciliosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)	200 mg una o dos veces al día	Hasta recuperación inmunológica ⁽²⁾	
Tratamiento de esporotricosis linfocutá-neo y cutáneo	100 mg o 200 mg una vez al día (lesiones localizadas) o 200 mg dos veces al día (lesiones extensivas)	3 meses a 6 meses	
Tratamiento de esporotri-cosis extracu-táneo	200 mg dos veces al día	12 meses	
Tratamiento de paracoccidioidomicosis	100 mg una vez al día	6 meses	Datos sobre la eficacia de SPORANO [®] capsulas a esta dosis para el tratamiento de paracocci-dioidomicosis en pacientes con SIDA no está disponible.
Tratamiento de cromomicosis	200 mg una vez al día	6 meses	

(1) La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica.

(2) La duración del tratamiento debe basarse en el estatus de la recuperación inmunológica.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- La coadministración de algunos sustratos metabolizados por CYP3A4 está contraindicado con Itraconazol. La administración concomitante puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de tanto de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de algunos de estos medicamentos pueden conducir a la prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal.
- Itraconazol está contraindicado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones en las que pelagra la vida del paciente o en otras infecciones graves.

Itraconazol está contraindicado durante el embarazo (excepto en casos que supongan una amenaza para la vida). Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuando a las indicaciones la Sala considera que el interesado propone una modificación en la que la desglosa de manera adecuada, por tanto, la Sala le recomienda realizar el trámite correspondiente.

3.1.9.6 TALZENNA® 0,25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20165652
Radicado : 20231194632
Fecha : 24/07/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.
Composición:
Cada cápsula contiene 0.25 mg de talazoparib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
No utilizar en alteraciones hematológicas hasta ser corregidas

Precauciones y advertencias:

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda:

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron Talzenna. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con Talzenna en estudios clínicos. La duración del tratamiento con Talzenna en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de Talzenna y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con Talzenna si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con Talzenna. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron Talzenna. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad embriofetal:

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Talzenna puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Talzenna. Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Talzenna.

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 advertencias y precauciones
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1271- 6.0_Sep2021_Col_v1.0, allegado mediante radicado No. 20231194632
- Inserto versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1271-6.0_Sep2021_Col_v1.0, allegado mediante radicado No. 20231194632

Nueva dosificación:

Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA® según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Dosificación Recomendada

La dosis recomendada de TALZENNA® es de 1 mg administrada en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada por las Reacciones Adversas

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA® si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas completos mensualmente y según la indicación clínica

Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA® hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA® a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA® a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (CLcr de 30 mL/min a 59 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,75 mg una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr de 15-29 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es 0,5 mg una vez al día.

Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (Pgp)

Se debe reducir la dosis de TALZENNA® a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp

Nuevas advertencias y precauciones:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA®. En total, se ha informado SMD/LMA en <1% (3 de 787, 0,4%) de pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA® en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA® en estos tres pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses, 24 meses y 60 meses respectivamente. Estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas completos en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA® y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA® si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA®.

Se ha informado anemia de Grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA®. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma completo en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA® puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética y muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Nuevas interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA®

Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (itraconazol) aumenta la exposición plasmática del talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA®. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA®. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra TALZENNA® junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la P-PRM

La administración simultánea con inhibidores de la P-PRM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de posibles aumentos de reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231194632 se solicita modificación de dosificación / posología, advertencias y precauciones e interacciones y evaluación de información para prescribir LLD_Col_USPI_LAB1271-6.0_Sep2021_Col_v1.0. e inserto LL-PLD_Col_USPI_LAB1271-6.0_Sep2021_Col_v1.0, para talazoparib cápsula dura con 0,25 mg (Talzenna®), con la indicación aprobada “... *monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH)*

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal”.

La Sala considera que las modificaciones son pertinentes y recomienda incluir en la información farmacológica e IPP el significado del acrónimo PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama) y en el apartado: Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (P- gp) adicionar el siguiente texto: Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos.

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

Nueva dosificación:

Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA® según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Dosificación Recomendada

La dosis recomendada de TALZENNA® es de 1 mg administrada en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada por las Reacciones Adversas

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA® si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo de la Dosis

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben monitorear los hemogramas completos mensualmente y según la indicación clínica

Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA® hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA® a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/ μ L	≥75.000 μ L	
Recuento de neutrófilos <1.000/ μ L	≥1500/ μ L	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA® a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (CLcr de 30 mL/min a 59 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,75 mg una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr de 15-29 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es 0,5 mg una vez al día.

Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (Pgp)

Se debe reducir la dosis de TALZENNA® a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos.

Nuevas advertencias y precauciones:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA®. En total, se ha informado SMD/LMA en <1% (3 de 787, 0,4%) de pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA® en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA® en estos tres pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses, 24 meses y 60 meses respectivamente. Estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas completos en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA® y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA® si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA®.

Se ha informado anemia de Grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA®. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma completo en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA® puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética y muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Nuevas interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA®

Efecto de los Inhibidores de P-gp

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (itraconazol) aumenta la exposición plasmática del talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA®. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA®. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra TALZENNA® junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama) puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de posibles aumentos de reacciones adversas.

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

3.1.9.7 TALZENNA® 1 MG CÁPSULAS

Expediente : 20177491
Radicado : 20231194903
Fecha : 24/07/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada cápsula contiene 1 mg de talazoparib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

No utilizar en alteraciones hematológicas hasta ser corregidas

Precauciones y advertencias:

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda:

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron Talzenna. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con Talzenna en estudios clínicos. La duración del tratamiento con Talzenna en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de Talzenna y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con Talzenna si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión:

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con Talzenna. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron Talzenna. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad embriofetal:

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Talzenna puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Talzenna. Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Talzenna.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 advertencias y precauciones
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1271- 6.0_Sep2021_Col_v1.0, allegado mediante radicado No. 20231194903
- Inserto versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1271-6.0_Sep2021_Col_v1.0, allegado mediante radicado No. 20231194903

Nueva dosificación:

Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA® según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Dosificación Recomendada

La dosis recomendada de TALZENNA® es de 1 mg administrada en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis, consultar la información para prescribir de esta concentración.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada por las Reacciones Adversas

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA® si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas completos mensualmente y según la indicación clínica

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA® hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA® a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA® a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (CLcr de 30 mL/min a 59 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,75 mg una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr de 15-29 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es 0,5 mg una vez al día.

Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (Pgp)

Se debe reducir la dosis de TALZENNA® a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp

Nuevas advertencias y precauciones:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA®. En total, se ha informado SMD/LMA en <1% (3 de 787, 0,4%) de pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA® en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA® en estos tres pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses, 24 meses y 60 meses respectivamente. Estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas completos en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA® y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA® si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA®. Se ha informado anemia de Grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA®. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma completo en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA® puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética y muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Nuevas interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA®

Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (itraconazol) aumenta la exposición plasmática del talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA®. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA®. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp,

se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra TALZENNA® junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de posibles aumentos de reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231194903 se solicita modificación de dosificación / posología, advertencias y precauciones e interacciones y evaluación de información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1271- 6.0_Sep2021_Col_v1.0. e inserto versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1271-6.0_Sep2021_Col_v1.0, para talazoparib cápsula dura con 1 mg (Talzenna®), con la indicación aprobada *"... monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal"*.

La Sala considera que las modificaciones son pertinentes y recomienda incluir en la información farmacológica e IPP el significado del acrónimo PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama) y en el apartado: Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (P- gp) adicionar el siguiente texto: Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos.

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

Nueva dosificación:

Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA® según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Dosificación Recomendada

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de TALZENNA® es de 1 mg administrada en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis, consultar la información para prescribir de esta concentración.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada por las Reacciones Adversas

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA® si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas completos mensualmente y según la indicación clínica

Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA® hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA® a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000/μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA® a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (CLcr de 30 mL/min a 59 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,75 mg una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr de 15-29 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es 0,5 mg una vez al día.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

Modificaciones de la Dosis en caso de uso con Inhibidores de Glucoproteína P (Pgp)

Se debe reducir la dosis de TALZENNA® a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos.

Nuevas advertencias y precauciones:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA®. En total, se ha informado SMD/LMA en <1% (3 de 787, 0,4%) de pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA® en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA® en estos tres pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses, 24 meses y 60 meses respectivamente. Estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas completos en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA® y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA® si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA®. Se ha informado anemia de Grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA®. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma completo en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA® puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética y muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Nuevas interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA®

Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (itraconazol) aumenta la exposición plasmática del talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA®. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA®. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes de iniciar el uso con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra TALZENNA® junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama) puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de posibles aumentos de reacciones adversas.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.1.9.8 IBUPROFENO SUSPENSION

Expediente : 1985022
Radicado : 20231195972
Fecha : 25/07/2023
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Composición:
Cada 1 ml de suspensión contiene 20 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:
Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones: hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

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 / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación en la información de fertilidad, embarazo y lactancia
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información Para Prescribir (IPP) CCDS000567 versión 10, allegado mediante radicado No. 20231195972

Nueva dosificación:

Posología:
Adultos y adolescentes (12 años de edad y mayores)
200-400 mg (10-20 mL) en una dosis única o tres o cuatro veces al día.

Población pediátrica
La dosis diaria de ibuprofeno es de 20-30 mg/kg de peso corporal en dosis divididas.
Esto se puede lograr mediante el uso de la suspensión de 20 mg/mL según lo siguiente:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Edad / peso	Frecuencia	Dosis única	Dosis máxima diaria
~ 5-7 kg (3-6- meses)	2 a 3 veces al día	2,5 mL (50 mg)	150 mg
~ 7-10 kg (6-12 meses)	3 veces al día	2,5 mL (50 mg)	150 mg
~ 10-14,5 kg (1 a 2 años)	3 a 4 veces al día	2,5 ml (50 mg)	200 mg
~ 14,5-25kg (3 a 7 años)	3 a 4 veces al día	5 ml (100 mg)	400 mg
8 a 12 años (~ 25-40 kg)	3 a 4 veces al día	10 ml (200 mg)	800 mg

No debe administrarse a niños menores de tres meses ni a niños con un peso corporal menor a 5 kg.

En el caso de bebés de 3 a 5 meses de edad, se debe consultar con un médico si los síntomas empeoran o si los síntomas persisten, en no más de 24 horas.

En caso de que se requiera utilizar este medicamento en niños a partir de 6 meses y en adolescentes (rango de edad: ≥ 12 años a < 18 años) durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran, se debe consultar a un médico

Adultos mayores:

No se requiere ajuste especial de dosis. Debido al perfil de posibles efectos adversos se recomienda monitorear con especial cuidado a los adultos mayores.

Insuficiencia renal:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (para pacientes con insuficiencia renal grave, ver contraindicaciones).

Insuficiencia hepática:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver contraindicaciones).

Método de Administración

Para inicio más rápido de la acción la dosis debe administrarse con el estómago vacío. Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen ibuprofeno con alimentos.

Asegúrese de agitar muy bien el frasco antes de su utilización. Al ingerir la suspensión de ibuprofeno puede experimentarse una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroides.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Tercer trimestre del embarazo.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).
- Falla cardíaca severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).
- Deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea, o ingesta insuficiente de líquidos).

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias:

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted ha sufrido una apoplejía.

Riesgo potencial de hipercalcemia, particularmente en pacientes con afecciones como diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de /os dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINES, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINES, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo, warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión.

Como con otros AINEs la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento. Puede ocurrir acidosis tubular renal e hipopotasemia tras una sobredosis aguda y en pacientes que toman productos de ibuprofeno durante períodos prolongados a dosis altas (generalmente más de 4 semanas), incluidas dosis superiores a la dosis diaria recomendada.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio).

No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar. en caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido.

Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

LES y enfermedad mixta del tejido conectivo: Se requiere precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Puede haber mayor riesgo de meningitis aséptica.

Embarazo: Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con constricción/cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad: Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes.

Como con otros AINEs, Ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complicaciones bacterianas a la varicela. Cuando se administre ibuprofeno para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Nueva información de fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Existe evidencia de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas pueden causar problemas de fertilidad en la mujer, por su efecto sobre la ovulación. Este efecto es reversible cuando se suspende el tratamiento.

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren mayor riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. Se cree que el riesgo aumenta con las dosis y duración de la terapia. En animales, se observó que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en aumento de las pérdidas pre y posimplantación y mortalidad embrionaria. Además, se reportó mayor incidencia de varias malformaciones, incluidas malformaciones cardiovasculares, en animales que recibieron inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

A partir de la semana 20 del embarazo, el uso de ibuprofeno puede causar oligohidramnios como resultado de la disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible con la interrupción. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

No se debe administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos de que sea claramente necesario. En mujeres que deseen quedar embarazadas, y durante el primer y segundo trimestre del embarazo, se debe administrar la dosis efectiva más baja de ibuprofeno y el tratamiento debe ser lo más corto posible.

Se debe considerar la monitorización prenatal para oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20. Se debe discontinuar el ibuprofeno si se presentan oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina pueden exponer al feto a lo siguiente:

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al recién nacido a los siguientes efectos:

- Posible prolongación del tiempo de sangría

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inhibición de contracciones uterinas, que puede resultar en retraso o prolongación del trabajo de parto.

Por consiguiente, el uso de ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se recomienda la administración de ibuprofeno durante el trabajo de parto y el parto.

El inicio del trabajo de parto puede retrasarse y aumentar la duración con mayor tendencia al sangrado tanto de la madre como del bebé.

Lactancia:

En los escasos estudios disponibles hasta la fecha, se observó que el ibuprofeno se distribuye en la leche materna a concentraciones muy bajas. Si es posible, debe evitarse el uso de ibuprofeno en mujeres lactantes.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden presentarse úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, algunas veces fatal, en particular en adultos mayores. Se reportaron casos de náusea, vómito, diarrea, flatulencias, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menos frecuencia, se observaron casos de gastritis.

Se puede experimentar una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta con ibuprofeno gránulos efervescentes y suspensión oral.

- Hipersensibilidad

Se reportaron casos de reacciones de hipersensibilidad después de recibir AINE. Entre estas reacciones se encuentran (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis, (b) reactividad del tracto respiratorio, incluida asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea o (c) trastornos cutáneos incluidos varios tipos de sarpullido, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, en casos muy raros, eritema multiforme y dermatosis vesiculares (incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

- Infecciones e infestaciones

Se describieron casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infección cutánea (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) que coinciden con el uso de AINE. Si se presentan signos de infección o empeoran durante el tratamiento con ibuprofeno, se recomienda al paciente consultar con un médico de forma inmediata.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones cutáneas graves y complicaciones de tejidos blandos durante infecciones de varicela.

- Trastornos cardiovasculares

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg/día) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

• Hematológicos:

Muy raros: trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros signos son: fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas parecidos a la gripe, agotamiento severo, sangrado y hematomas inexplicables.

Los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con ibuprofeno se presentan por frecuencia y clase de órganos y sistemas de MedDra. Se utilizan las siguientes clasificaciones de frecuencia: 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 ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con base en los datos disponibles).

Las frecuencias se refieren al uso a corto plazo de dosis diarias de máximo 1200 mg de ibuprofeno, para las formas farmacéuticas orales:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Rinitis
	Muy rara	Meningitis aséptica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica Los primeros signos son: fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas pseudogripales, extenuación grave, sangrado y contusiones inexplicables
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Muy rara	Reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas podrían ser: inflamación facial, de la lengua y la laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxis, angioedema o choque grave)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, ansiedad
	Rara	Depresión, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Cefalea, parestesia, somnolencia

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Rara	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual
	Rara	Neuropatía óptica tóxica
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Deficiencia auditiva
	Raro	Tinnitus, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dispepsia, diarrea, náusea, vomito, dolor abdominal, flatulencias, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlceras bucales, perforación gastrointestinal
	Muy rara	Pancreatitis
	Desconocida	Colitis y enfermedad de Crohn
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis, ictericia, función hepática anormal
	Rara	Lesión hepática
	Muy rara	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción, urticaria, prurito, púrpura.
	Muy rara	Dermatitis vesicular, incluido síndrome de StevensJohnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme
	Desconocida	Reacción al medicamento, con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción de fotosensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Desconocido	Disminución del apetito Hipopotasemia
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Insuficiencia renal aguda, necrosis papilar (especialmente con el uso a largo plazo) asociada con aumento de la urea sérica
	Desconocida	Cólico ureteral, disuria Acidosis tubular renal*
Trastornos generales y	Frecuente	Fatiga

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alteraciones en el lugar de administración	Rara	Edema
Trastornos cardiacos	Muy rara	Insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / grupo etario, contraindicaciones, advertencias y precauciones, información de fertilidad, embarazo y lactancia y reacciones adversas; así como aprobación de información de inserto e información para prescribir (IPP) CCDS000567 versión 10, allegado mediante Radicado No. 20231195972, para el medicamento Ibuprofeno suspensión, en las indicaciones: “Analgésico, Antipirético”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas contraindicaciones:

•Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

•Hipersensibilidad a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos – AINEs (Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado fármacos de acción similar).

•Antecedente de broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

•Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

•Insuficiencia hepática severa.

•Tercer trimestre del embarazo.

•Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

•Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA).

•Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

•Deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea, o ingesta insuficiente de líquidos).

Nueva dosificación:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología:

Adultos y adolescentes (12 años de edad y mayores)

200-400 mg (10-20 mL) en una dosis única o tres o cuatro veces al día.

Población pediátrica

La dosis diaria de ibuprofeno es de 20-30 mg/kg de peso corporal en dosis divididas.

Esto se puede lograr mediante el uso de la suspensión de 20 mg/mL según lo siguiente:

Edad / peso	Frecuencia	Dosis única	Dosis máxima diaria
~ 5-7 kg (3-6 meses)	2 a 3 veces al día	2,5 mL (50 mg)	150 mg
~ 7-10 kg (6-12 meses)	3 veces al día	2,5 mL (50 mg)	150 mg
~ 10-14,5 kg (1 a 2 años)	3 a 4 veces al día	2,5 ml (50 mg)	200 mg
~ 14,5-25kg (3 a 7 años)	3 a 4 veces al día	5 ml (100 mg)	400 mg
8 a 12 años (~ 25-40 kg)	3 a 4 veces al día	10 ml (200 mg)	800 mg

No debe administrarse a niños menores de tres meses ni a niños con un peso corporal menor a 5 kg.

En el caso de bebés de 3 a 5 meses de edad, se debe consultar con un médico si los síntomas empeoran o si los síntomas persisten, en no más de 24 horas.

En caso de que se requiera utilizar este medicamento en niños a partir de 6 meses y en adolescentes (rango de edad: ≥ 12 años a < 18 años) durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran, se debe consultar a un médico

Adultos mayores:

No se requiere ajuste especial de dosis. Debido al perfil de posibles efectos adversos se recomienda monitorear con especial cuidado a los adultos mayores.

Insuficiencia renal:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (para pacientes con insuficiencia renal grave, ver contraindicaciones).

Insuficiencia hepática:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver contraindicaciones).

Método de Administración

Para inicio más rápido de la acción la dosis debe administrarse con el estómago vacío. Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen ibuprofeno con alimentos.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Asegúrese de agitar muy bien el frasco antes de su utilización. Al ingerir la suspensión de ibuprofeno puede experimentarse una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta.

Nuevas advertencias y precauciones:

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted ha sufrido una apoplejía.

Riesgo potencial de hipercalemia, particularmente en pacientes con afecciones como diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINES, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de /os dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINES, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINES, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo, warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINES deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión.

Como con otros AINEs la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Puede ocurrir acidosis tubular renal e hipopotasemia tras una sobredosis aguda y en pacientes que toman productos de ibuprofeno durante períodos prolongados a dosis altas (generalmente más de 4 semanas), incluidas dosis superiores a la dosis diaria recomendada.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio).

No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar. en caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido.

Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

LES y enfermedad mixta del tejido conectivo: Se requiere precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Puede haber mayor riesgo de meningitis aséptica.

Nueva información de fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Existe evidencia de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas pueden causar problemas de fertilidad en la mujer, por su efecto sobre la ovulación. Este efecto es reversible cuando se suspende el tratamiento.

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren mayor riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. Se cree que el riesgo aumenta con las dosis y duración de la terapia. En animales, se observó que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en aumento de las pérdidas pre y posimplantación y mortalidad embrionaria. Además, se reportó mayor incidencia de varias malformaciones, incluidas malformaciones cardiovasculares, en animales que recibieron inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

A partir de la semana 20 del embarazo, el uso de ibuprofeno puede causar oligohidramnios como resultado de la disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible con la interrupción. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos de que sea claramente necesario. En mujeres que deseen quedar embarazadas, y durante el primer y segundo trimestre del embarazo, se debe administrar la dosis efectiva más baja de ibuprofeno y el tratamiento debe ser lo más corto posible.

Se debe considerar la monitorización prenatal para oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20. Se debe descontinuar el ibuprofeno si se presentan oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina pueden exponer al feto a lo siguiente:

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al recién nacido a los siguientes efectos:

- Posible prolongación del tiempo de sangría
- Inhibición de contracciones uterinas, que puede resultar en retraso o prolongación del trabajo de parto.

Por consiguiente, el uso de ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se recomienda la administración de ibuprofeno durante el trabajo de parto y el parto.

El inicio del trabajo de parto puede retrasarse y aumentar la duración con mayor tendencia al sangrado tanto de la madre como del bebé.

Lactancia:

En los escasos estudios disponibles hasta la fecha, se observó que el ibuprofeno se distribuye en la leche materna a concentraciones muy bajas. Si es posible, debe evitarse el uso de ibuprofeno en mujeres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes.

Como con otros AINEs, ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas a la varicela. Cuando se administre ibuprofeno para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la

infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden presentarse úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, algunas veces fatal, en particular en adultos mayores. Se reportaron casos de náusea, vómito, diarrea, flatulencias, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menos frecuencia, se observaron casos de gastritis.

Se puede experimentar una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta con ibuprofeno gránulos efervescentes y suspensión oral.

• **Hipersensibilidad**

Se reportaron casos de reacciones de hipersensibilidad después de recibir AINE. Entre estas reacciones se encuentran (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis, (b) reactividad del tracto respiratorio, incluida asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea o (c) trastornos cutáneos incluidos varios tipos de sarpullido, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, en casos muy raros, eritema multiforme y dermatosis vesiculares (incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

• **Infecciones e infestaciones**

Se describieron casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infección cutánea (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) que coinciden con el uso de AINE. Si se presentan signos de infección o empeoran durante el tratamiento con ibuprofeno, se recomienda al paciente consultar con un médico de forma inmediata.

• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones cutáneas graves y complicaciones de tejidos blandos durante infecciones de varicela.

• **Trastornos cardiovasculares**

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg/día) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

• **Hematológicos:**

Muy raros: trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros signos son: fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas parecidos a la gripe, agotamiento severo, sangrado y hematomas inexplicables.

Los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con ibuprofeno se presentan por frecuencia y clase de órganos y sistemas de MedDra. Se utilizan las siguientes clasificaciones de frecuencia: 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 ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con base en los datos disponibles).

Las frecuencias se refieren al uso a corto plazo de dosis diarias de máximo 1200 mg de ibuprofeno, para las formas farmacéuticas orales:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Rinitis
	Muy rara	Meningitis aséptica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica Los primeros signos son: fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas pseudogripales, extenuación grave, sangrado y contusiones inexplicables
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Muy rara	Reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas podrían ser: inflamación facial, de la lengua y la laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxis, angioedema o choque grave)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, ansiedad
	Rara	Depresión, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Cefalea, parestesia, somnolencia

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Rara	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual
	Rara	Neuropatía óptica tóxica
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Deficiencia auditiva
	Raro	Tinnitus, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dispepsia, diarrea, náusea, vomito, dolor abdominal, flatulencias, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlceras bucales, perforación gastrointestinal
	Muy rara	Pancreatitis
	Desconocida	Colitis y enfermedad de Crohn
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis, ictericia, función hepática anormal
	Rara	Lesión hepática
	Muy rara	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción, urticaria, prurito, púrpura.
	Muy rara	Dermatitis vesicular, incluido síndrome de StevensJohnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme
	Desconocida	Reacción al medicamento, con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción de fotosensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Desconocido	Disminución del apetito Hipopotasemia
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Insuficiencia renal aguda, necrosis papilar (especialmente con el uso a largo plazo) asociada con aumento de la urea sérica
	Desconocida	Cólico ureteral, disuria Acidosis tubular renal*
Trastornos generales y	Frecuente	Fatiga

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alteraciones en el lugar de administración	Rara	Edema
Trastornos cardiacos	Muy rara	Insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión

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

**3.1.9.9 VIZIMPRO® 15 MG
VIZIMPRO® 30 MG
VIZIMPRO® 45 MG**

Expediente : 20209757 / 20210107 / 20210111
Radicado : 20231196123 / 20231196131 / 20231196135
Fecha : 25/07/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de dacomitinib.
- Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de dacomitinib.
- Cada tableta recubierta contiene dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Delección del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir basado en EU_SmPC_02Jul2021_v1, allegada mediante radicados No. 20231196123 / 20231196131 / 20231196135

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inseto basado en EU_SmPC_02Jul2021_v1, allegado mediante radicados No. 20231196123 / 20231196131 / 20231196135

Nueva dosificación:

El tratamiento con Vizimpro® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Vizimpro® es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe alentar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Vizimpro® se debe reducir como se indica en la Tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Vizimpro®

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Vizimpro®

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de Grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de Grado 2, si no mejora a Grado ≤ 1 en las siguientes 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de Grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de Grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., con antibióticos orales y esteroides tópicos).

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Vizimpro®

	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (p. ej., con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (p. ej., con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de Grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a Grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Vizimpro® a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). La dosis inicial de Vizimpro® se debe ajustar a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se puede aumentar la dosis a 45 mg una vez al día con base en la seguridad y tolerancia individuales después de 4 semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Vizimpro® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 mL/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Vizimpro® en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vizimpro® en pacientes pediátricos (< 18 años).
No se dispone de datos.

Forma de administración

Vizimpro® se administra por vía oral. Las tabletas se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 sujetos sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el ABC0-96h (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABCinf (ABC de 0 a infinito) ($n = 14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes del estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{máx}$ y el ABCinf de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario [cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101)]. Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H2.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABCúltima y $C_{máx}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación e interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto basados en EU_SmPC_02Jul2021_v1, allegados mediante Radicados No. 20231196123 / 20231196131 /

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

20231196135, para el medicamento Vizimpro® 15 mg, Vizimpro® 30 mg y Vizimpro® 45 mg, principio activo Dacomitinib, en las indicaciones: *“Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

El tratamiento con Vizimpro® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Vizimpro® es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe alentar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Vizimpro® se debe reducir como se indica en la Tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Vizimpro®

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Vizimpro®

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de Grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de Grado 2, si no mejora a Grado ≤ 1 en las siguientes 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de Grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de Grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (p. ej., con antibióticos orales y esteroides tópicos).

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Vizimpro®

	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (p. ej., con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones, afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de Grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (p. ej., con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a Grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de Grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de Grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a Grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Vizimpro® a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). La dosis inicial de Vizimpro® se debe ajustar a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se puede aumentar la dosis a 45 mg una vez al día con base en la seguridad y tolerancia individuales después de 4 semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Vizimpro® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 30 mL/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 mL/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Vizimpro® en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vizimpro® en pacientes pediátricos (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vizimpro® se administra por vía oral. Las tabletas se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 sujetos sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el ABC0-96h (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABCinf (ABC de 0 a infinito) (n = 14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes del estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{máx}$ y el ABCinf de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario [cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101)]. Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H2.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABCúltima y $C_{máx}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en EU_SmPC_02Jul2021_v1 y la información para prescribir basado en EU_SmPC_02Jul2021_v1, allegados mediante Radicados No. 20231196123 / 20231196131 / 20231196135.

3.1.9.10 ALOPURINOL 100 MG TABLETAS

Expediente : 42938
Radicado : 20231197158
Fecha : 26/07/2023
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de alopurinol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Antigotoso y Uricosúrico.

Contraindicaciones:
Embarazo, lactancia, no utilizar en ataques agudos de gota. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal no debe administrarse concomitantemente con sales de hierro en pacientes con hemocromatosis idiopática. - se ha reportado una alta incidencia de toxidermia grave incluyendo síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS) que ocurre dos meses posteriores al inicio del medicamento. - en caso de evidenciar reacciones de hipersensibilidad al medicamento se debe suspender su administración. - si la hiperuricemia es asintomática no amerita tratamiento medicamentoso

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 01, allegada mediante radicado No. 20231197158

Nueva dosificación:

Posología

Adultos:
2 - 10 mg/kg peso corporal/día o 100 - 200 mg diarios en alteraciones leves, 300 - 600 mg diarios en alteraciones moderadas, o 700- 900 mg diarios en alteraciones graves.

Alopurinol se debe iniciar a bajas dosis p.ej. 100 mg/día para reducir el riesgo de reacciones

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas y aumentar solo en caso de que la respuesta de urato en sangre sea insatisfactoria.

Se debe prestar precaución adicional si la función renal está comprometida (ver “Recomendaciones de dosis en disfunción renal”).

Niños (menores de 15 años):

10 - 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios administrados en 3 dosis divididas. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos, especialmente en leucemia y ciertas alteraciones enzimáticas, por ejemplo, el síndrome de Lesch-Nyhan.

Pacientes de edad avanzada:

En ausencia de recomendaciones específicas de dosis, se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Consulte la dosis recomendada en “Insuficiencia renal”.

Insuficiencia renal:

Alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, por lo tanto, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos. Por consiguiente, la semivida plasmática puede prolongarse. El siguiente esquema se puede seguir como guía para el ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina Dosis

>20 ml/min dosis normal

10-20 ml/min 100-200 mg por día

<10 ml/min 100 mg/día o intervalos de dosis más largos

Se debe considerar seriamente la presencia de insuficiencia renal para iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día y aumentarla solo si la respuesta sérica y/o urinaria es insatisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg/día o usar dosis únicas de 100 mg en intervalos más largos que un día.

Si la monitorización de la concentración de oxipurinol en plasma está disponible, la dosis debe ajustarse para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 micromol/litro (15,2 microgramos/ml).

Recomendaciones de dosis en diálisis renal:

Alopurinol y sus metabolitos se eliminan mediante diálisis renal. Si se requiere diálisis de dos a tres veces por semana, se debe considerar un esquema de dosificación alternativo de 300-400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada diálisis y sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique diálisis renal.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis. Se recomienda realizar pruebas periódicas de la funcionalidad del hígado durante las fases iniciales del tratamiento.

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

Se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar una hidratación adecuada para mantener

la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se deberá mantener la dosis de alopurinol en el rango menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la recomendación incluida en “Insuficiencia renal”.

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

Medidas de control:

La dosis se debe ajustar controlando a intervalos adecuados las concentraciones séricas de urato y los niveles de urato/ácido úrico en orina.

Alopurinol se puede tomar por vía oral una vez al día después de las comidas. Los comprimidos se deben tomar después de la comida para aumentar la tolerabilidad gastrointestinal. Si la dosis diaria excede los 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado dividir la dosis en varias tomas.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Puede potenciar el efecto de anticoagulantes cumarínicos. La administración simultánea con citostáticos puede incrementar la incidencia de discrasias sanguíneas. No administrar con hierro en hemocromatosis. En caso de presentar erupción cutánea, evidencia de taxidermia severa o reacciones de hipersensibilidad a alopurinol, tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET) (también conocido como síndrome de Lyell), síndrome de Steven – Johnson, y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS), la administración de Alopurinol debe ser discontinuada inmediatamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia suficiente acerca de la seguridad del uso de alopurinol en el embarazo en humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción animal han mostrado resultados contradictorios.

Alopurinol solo debe utilizarse en el embarazo cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el niño.

Lactancia

Informes indican que alopurinol y oxipurinol se excretan en la leche materna humana. Se han manifestado concentraciones de 1,4 mg/litro de alopurinol y 53,7 mg/litro de oxipurinol en leche materna de mujeres que toman 300 mg/día de alopurinol. Sin embargo, no hay datos sobre los efectos de alopurinol o sus metabolitos en el lactante. Se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con alopurinol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que se han descrito reacciones adversas como vértigo, somnolencia y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes deberán tener precaución antes de conducir, utilizar

maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén convencidos de que alopurinol no afecta negativamente su comportamiento.

Nuevas reacciones adversas:

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

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones: para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos apropiados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas al medicamento identificadas tras la experiencia post-comercialización se consideraron raras o muy raras. En función de la frecuencia, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
 Frecuentes ($>1/100$ y $<1/10$);
 Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $1/100$);
 Raras ($\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$);
 Muy raras ($<1/10.000$).

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

Tabla 1 Resumen en forma de tabla de reacciones adversas		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infectaciones	Muy raras	Furunculosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Agranulocitosis ¹ Granulocitosis Anemia aplásica ¹ Trombocitopenia ¹ Leucopenia Leucocitosis Eosinofilia Aplasia eritrocítica pura
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ²
	Muy raras	Linfoma de células T angioinmunoblásti co ³ Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Diabetes mellitus Hiperlipemia
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Depresión

Acta No. 07 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Coma Parálisis Ataxia Neuropatía periférica Parestesia Somnolencia Cefalea Disgeusia
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas Alteración visual Maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Vértigo
Trastornos cardiacos	Muy raras	Angina de pecho Bradycardia
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos ⁴ Náuseas ⁴
	Muy raras	Hematemesis Esteatorrea Estomatitis Cambio en los hábitos intestinales
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Pruebas de funcionalidad hepática anormal ⁵
	Raras	Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa) ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ⁶
	Muy raras	Angioedema ⁷ Erupción por medicamentos Alopecia Cambio de color en el pelo
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Hematuria Azotemia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Infertilidad masculina Disfunción eréctil Ginecomastia

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Edema Malestar Astenia Pirexia ⁸
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la hormona estimulante del tiroides ⁹

¹En ocasiones muy raras se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo cual refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.

²Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y el síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, y colon). En caso de producirse estas reacciones en cualquier momento durante el tratamiento, alopurinol debe interrumpirse de forma INMEDIATA y PERMANENTE. La reanudación del tratamiento no debe llevarse a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizada, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.

³Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica de células T tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con alopurinol.

⁴En estudios clínicos iniciales, se notificaron náuseas y vómitos. Informes adicionales sugieren que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando alopurinol después de las comidas.

⁵Se ha comunicado disfunción hepática sin signos evidentes de una hipersensibilidad generalizada.

⁶Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). El riesgo de padecer SSJ y NET u otras reacciones de hipersensibilidad graves es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Los mejores resultados en el tratamiento de dichas reacciones se relacionan con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso.

⁷Se debe interrumpir inmediatamente cualquier el tratamiento con alopurinol si ocurren dichas reacciones. Después de la recuperación de reacciones leves, si se desea, se puede reintroducir el tratamiento con alopurinol a bajas dosis (p. ej. 50 mg/día) y aumentarse gradualmente. Se ha

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

demostrado que el alelo HLA- B *5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo como herramienta de detección para decidir el tratamiento con alopurinol. Si la erupción reaparece, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con alopurinol ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (ver Trastornos del sistema inmunológico). Si no pueden descartarse el SSJ/NET u otras reacciones graves de hipersensibilidad, NO vuelva a re-introducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento con alopurinol.

Se ha comunicado angioedema con o sin signos y síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada.

Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos y síntomas de hipersensibilidad generalizada a alopurinol.

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

Nuevas interacciones:

6-mercaptopurina y azatioprina:

Cuando se administra concomitantemente con alopurinol, la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina debe reducirse un 25 % de la dosis habitual. Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que impide la 5 de 12 inactivación metabólica de la azatioprina y 6-mercaptopurina. Las concentraciones séricas de estos medicamentos pueden alcanzar niveles tóxicos a menos que se realice una reducción de la dosis.

(Vidarabina) Arabinósido de adenina:

Los datos disponibles sugieren que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilancia adicional, para reconocer un aumento de los efectos tóxicos.

Salicilatos y agentes uricosúricos:

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

Clorpropamida:

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

Anticoagulantes cumarínicos:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Fenitoína:

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

Teofilina:

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

Ampicilina/amoxicilina:

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

Citostáticos:

La administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej. ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo) produce discrasias sanguíneas con mayor frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos. Por lo tanto, se deben realizar controles periódicos del recuento sanguíneo.

Ciclosporina:

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

Didanosina:

En voluntarios sanos y pacientes VIH que reciben didanosina, las $C_{máx}$ plasmáticas y los valores AUC de didanosina aumentaron aproximadamente al doble al recibir tratamiento concomitante con alopurinol (300 mg/día) sin afectar a la vida media terminal. En general, no se recomienda la administración conjunta de 6 de 12 estos dos medicamentos. Si el uso concomitante no puede evitarse, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina y los pacientes deben ser sometidos a estrecho seguimiento.

Diuréticos:

Se ha notificado interacción entre alopurinol y furosemida que resulta en un aumento del urato sérico y de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol.

Cuando alopurinol se administra con diuréticos, en particular tiazidas, se ha notificado un riesgo mayor de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA):

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de reacciones cutáneas puede aumentar con la administración concomitante de alopurinol y captopril, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica.

Hidróxido de aluminio:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación, contraindicaciones, advertencias y precauciones, reacciones adversas e interacciones, y aprobación de información para prescribir versión 01, allegada mediante Radicado No. 20231197158, para el medicamento Alopurinol 100 mg tabletas.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

Alopurinol se deberá suspender **INMEDIATAMENTE** tan pronto como aparezca una erupción (“*rash*”) cutánea o cualquier otra evidencia de hipersensibilidad, lo que puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento (ver trastornos del sistema inmunológico).

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

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

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

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Alelo HLA-B*5801

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

Debe considerarse la detección del alelo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes.

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

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

Insuficiencia renal crónica

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

Insuficiencia hepática o renal

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

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hiperuricemia asintomática

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

Trastornos tiroideos

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

Ataques agudos de gota:

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

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

Depósito de xantinas:

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

Papel del ácido úrico en la litiasis renal:

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

Advertencias sobre excipientes

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Frecuencia de dosificación: Alopurinol se puede administrar una vez al día después de las comidas. Se tolera bien, especialmente después de la ingesta de alimentos. Si la dosis

excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Adultos:

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

300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas

700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

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

Niños menores de 15 años:

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

Uso en pacientes de edad avanzada:

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

Dosis recomendada en alteración de la función renal:

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

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

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

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

Dosis recomendada en casos de diálisis renal:

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

Dosis recomendada en la alteración del fundón hepático.

En pacientes con alteración hepática se debe reducir la dosis.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y fertilidad:

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

Un estudio realizado en ratones que recibieron dosis altas por vía intraperitoneal en los días 10 ó 13 del período de gravidez, demostró la aparición de alteraciones fetales pero los estudios realizados en ratones, ratas y conejos, a los que se administraron dosis altas por vía oral durante los días 8 a 16, pusieron de manifiesto la ausencia de efectos secundarios. Sólo debe usarse en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el feto.

Lactancia:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones:

6-Mercaptopurina y azatioprina: Azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina, que se inactiva por acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatioprina por vía oral junto con alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por lo tanto, se deben realizar controles hematológicos periódicos.

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Muy frecuente: $\geq 1/10$;

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

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

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

Muy raras: $< 1/10.000$

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

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

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Furunculosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Agranulocitosis, granulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, aplasia eritrocítica pura.

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

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Linfadenopatía angioinmunoblástica y reacción anafiláctica.

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

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

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Diabetes mellitus, hiperlipemia.

Trastornos psiquiátricos.

Muy raras: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Trastornos oculares

Muy raras: Cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Muy raras: Angina, bradicardia.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

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

Trastornos hepatobiliares

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

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea (*Rash*)

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

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

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

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Hematuria, uremia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Infertilidad masculina, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

Exploraciones complementarias

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

Finalmente, la Sala aclara al interesado que mediante al Acta 01 de 2023 Conjunta SEM-SEMNNIMB se unificó la indicación para el principio activo alopurinol así:

“Coadyuvante en el tratamiento de la hiperuricemia”

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ETABONATO DE LOTE Prednol

Expediente : 20168806
Radicado : 20191168089
Fecha : 29/08/2019
Interesado : BAUSCH & LOMB INCORPORATED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición:

Cada ml de suspensión contiene 5 mg de etabonato de loteprednol

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el medicamento LOTE Prednol ETABONATO 5 mg/ml SUSPENSION OFTALMICA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20191168089 se solicita conceptuar sobre la información farmacológica para el medicamento loteprednol etabonato suspensión oftálmica con 5 mg/ml, en la indicación aprobada “*Antiinflamatorio esteroide oftalmológico*”.

La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo etabonato de loteprednol, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCENTRACIÓN:

Cada ml de suspensión contiene 5 mg de etabonato de loteprednol.

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oftálmica

INDICACIONES

Antiinflamatorio esteroide oftalmológico

CONTRAINDICACIONES

Infección ocular sospechada o confirmada: enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluidas queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela; infección ocular del ojo no tratada; infección micobacteriana del ojo y enfermedades fúngicas de las estructuras oculares.

Hipersensibilidad a este medicamento o cualquier ingrediente en la formulación o envase, o a otros corticosteroides.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**General**

Sólo para uso oftálmico. Está indicado únicamente para tratamientos a corto plazo (hasta 14 días). La prescripción inicial y la renovación del tratamiento deben ser realizadas por un médico sólo después de realizar un examen oftalmológico adecuado.

Si los signos y síntomas no mejoran después de dos días, se debe volver a evaluar al paciente. Si se usa durante 10 días o más, se debe controlar de cerca la presión intraocular. El uso de esteroides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización de la herida. El uso prolongado de corticosteroides puede provocar cataratas y/o formación de glaucoma.

No debe usarse en presencia de glaucoma o presión intraocular elevada, a menos que sea absolutamente necesario y se realice una estrecha monitorización oftalmológica.

Se debe tener extrema precaución y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

No debe usarse en casos de infecciones oculares virales, fúngicas o micobacterianas existentes (sospechadas o confirmadas).

Puede suprimir la respuesta del huésped y, por tanto, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. El uso en pacientes con antecedentes de herpes simple requiere gran precaución y estrecha vigilancia.

No se ha estudiado en mujeres embarazadas o lactantes, pero se ha descubierto que es teratogénico en animales. No debe usarse en mujeres embarazadas o lactantes a menos que los beneficios para la madre superen claramente el riesgo para el feto o el niño lactante.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del etabonato de loteprednol. El etabonato de loteprednol no fue genotóxico in vitro, ni in vivo.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Oftalmológico

Debe utilizarse como tratamiento a corto plazo.

Si se usa durante 10 días o más, se debe controlar la presión intraocular. La prescripción inicial y renovación de tratamiento debe ser realizada por un médico solo después de realizar un examen oftalmológico apropiado con la ayuda de un aumento, como biomicroscopía con lámpara de hendidura y, cuando corresponda, tinción con fluoresceína. Si los signos y síntomas no mejoran después de dos días, el paciente debe ser reevaluado.

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y los campos de visión y formación de cataratas subcapsulares posteriores.

No debe usarse en presencia de glaucoma o presión intraocular elevada, a menos que sea absolutamente necesario y se realice una monitorización oftalmológica cuidadosa y cercana (incluida la presión intraocular y la claridad del cristalino).

Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse simultáneamente con la aplicación local de esteroides a largo plazo. Se debe considerar la invasión de hongos en cualquier ulceración corneal persistente donde se haya usado o esté en uso un esteroide. Se deben tomar cultivos de hongos cuando sea apropiado.

El uso prolongado de corticosteroides puede suprimir la respuesta del huésped y, por tanto, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que ocurren perforaciones con el uso de esteroides tópicos.

En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar la infección o intensificar la infección existente.

El uso de esteroides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales del ojo (incluido el herpes simple).

El empleo de un medicamento corticoesteroide en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simple requiere gran precaución.

Las formulaciones con cloruro de benzalconio deben usarse con precaución en usuarios de lentes de contacto blandas.

Función/reproducción sexual

Los efectos sobre la función sexual y la reproducción no se han estudiado en humanos.

El tratamiento de ratas macho y hembra con hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de etabonato de loteprednol, respectivamente (400 y 200 veces la dosis clínica) antes y durante el apareamiento, fue claramente perjudicial para las ratas, pero no afectó su rendimiento de cópula ni su fertilidad. Sin embargo, estas dosis eran altamente tóxicas y tenían efectos tóxicos importantes y significativos en los embarazos y en la supervivencia y desarrollo de la descendencia.

La toxicidad materna, la posible aparición de anomalías y el retraso del crecimiento comenzaron con 4 veces la dosis clínica. Pueden producirse alteraciones neurológicas y supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) con la exposición sistémica a los corticosteroides. Sin embargo, dada la muy baja exposición sistémica al etabonato de loteprednol cuando se usa según las indicaciones, estos posibles efectos no son probables.

Endocrino y Metabolismo

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los glucocorticoides, principalmente cuando ocurre exposición sistémica, disminuyen la actividad hipoglucemiante de la insulina y los hipoglucemiantes orales, por lo que puede ser necesario un cambio en la dosis de los fármacos antidiabéticos.

En dosis altas, los glucocorticoides también disminuyen la respuesta a la somatotropina. Las dosis habituales de mineralocorticoides y grandes dosis de algunos glucocorticoides causan hipopotasemia y pueden exagerar los efectos hipopotasémicos de las tiazidas y los diuréticos de <techo alto>.

En combinación con anfotericina B, también pueden causar hipopotasemia.

Los glucocorticoides parecen potenciar los efectos ulcerogénicos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Disminuyen los niveles plasmáticos de salicilatos y puede producirse salicilismo al suspender los esteroides.

Los glucocorticoides pueden aumentar o disminuir los efectos de los anticoagulantes.

Los estrógenos, el fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina aumentan el aclaramiento metabólico de los esteroides suprarrenales y, por tanto, requieren ajustes de dosis. Sin embargo, dada la muy baja exposición sistémica al etabonato de loteprednol cuando se usa según las indicaciones, estos posibles efectos no son probables.

El cortisol inmunológico y los análogos sintéticos del cortisol tienen la capacidad de prevenir o suprimir el desarrollo del calor local, enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad por los cuales se reconoce la inflamación.

A nivel microscópico, inhiben no sólo los fenómenos tempranos del proceso inflamatorio (edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos al área inflamada y actividad fagocítica), sino también las manifestaciones posteriores, como la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, depósito de colágeno y, aún más tarde, cicatrización.

Poblaciones especiales:

Mujeres embarazadas: no debe usarse en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio para la madre supere claramente los riesgos para el feto. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios en animales han demostrado una toxicidad importante para la reproducción y el desarrollo cuando se administra por vía oral a ~40 veces la dosis clínica.

En dosis más bajas (4 veces la dosis clínica), se demostró toxicidad materna y, aunque no hubo efectos teratogénicos importantes, se observó retraso del crecimiento y un posible aumento en la aparición de algunas anomalías.

Mujeres lactantes: no debe usarse en mujeres lactantes, a menos que el beneficio para la madre supere claramente los riesgos para el lactante/niño. No se han realizado estudios en mujeres lactantes. Los esteroides sistémicos aparecen en la leche humana y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos.

No se sabe si la administración oftálmica tópica de corticosteroides podría resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana.

Pediatría: No debe usarse en pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes pediátricos.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Geriatría: No se han observado diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Si se usa durante 10 días o más, se debe monitorear la presión intraocular.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si hay efectos transitorios en la visión, se debe advertir al paciente que espere hasta que desaparezcan antes de conducir o utilizar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oftálmica

DOSIFICACIÓN:

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Aplice una o dos gotas en el saco conjuntival del ojo operado cuatro veces al día comenzando 24 horas después de la cirugía y continuando durante las primeras 2 semanas del período postoperatorio.

Dosis omitida

Si se omite la dosis programada, se debe advertir al paciente que espere hasta la siguiente dosis y luego continúe como antes.

INTERACCIONES:

Dado que el etabonato de loteprednol no se detecta en el plasma después de la administración tópica, no se espera que afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados por vía sistémica.

Sin embargo, el bajo potencial de las gotas oculares de etabonato de loteprednol para aumentar la presión intraocular puede verse afectado negativamente por medicamentos administrados por vía sistémica con actividad anticolinérgica.

En pacientes que reciben tratamiento hipotensor ocular concomitante, la adición de etabonato de loteprednol puede aumentar la presión intraocular y disminuir el efecto hipotensor ocular aparente de estos medicamentos.

La administración concomitante de ciclopéjicos puede aumentar el riesgo de aumento de la presión intraocular. Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A, incluidos productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes para detectar efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones asociadas con los esteroides oftálmicos incluyen presión intraocular elevada en pacientes que responden a los esteroides, que puede estar asociada con daño del nervio óptico, defectos de la agudeza visual y del campo, formación de cataratas subcapsulares posteriores, infección ocular secundaria por patógenos, incluido el herpes simple, y perforación del globo ocular, donde hay adelgazamiento de la córnea o la esclerótica.

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas oculares que ocurrieron en pacientes tratados con suspensión oftálmica de etabonato de loteprednol en estudios clínicos incluyeron las siguientes:

Todas las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente manera: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000), o muy raro (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos oculares

Frecuentes: Defecto corneal, secreción ocular, malestar ocular, ojo seco, epífora, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperemia conjuntival y picor ocular.

Poco frecuentes: visión anormal, quemosis, queratoconjuntivitis, conjuntivitis, iritis, irritación ocular, dolor ocular, papilas conjuntivales, fotofobia y uveítis.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

Algunos de estos eventos fueron similares a la enfermedad ocular subyacente que se estaba estudiando.

Los eventos no oculares posiblemente relacionados con el tratamiento que ocurrieron en los pacientes incluyeron:

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Faringitis

Raras: Infección del tracto urinario y uretritis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Raras: Neoplasia de mama

Trastornos psiquiátricos

Raras: Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza

Raras: Migraña, alteración del gusto, mareos, parestesia

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Tinnitus

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Rinitis

Raras: Tos

Trastornos gastrointestinales

Raras: Diarrea, náuseas y vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: edema facial, urticaria, erupción cutánea, piel seca y eczema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: espasmos

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Frecuentes: ardor en el lugar de la instilación

Acta No. 07 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuentes: astenia

Raros: dolor en el pecho, escalofríos, fiebre y dolor

Investigaciones

Raras: aumento de peso

En estudios controlados y aleatorizados de individuos tratados durante 28 días o más con etabonato de loteprednol, la incidencia de elevación significativa de la presión intraocular (≥ 10 mmHg) fue del 2 % (15/901) entre los pacientes que recibieron etabonato de loteprednol, el 7 % (11/164) entre los pacientes que recibieron acetato de prednisolona al 1 % y el 0,5 % (3/583) entre los pacientes que recibieron placebo.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 11.3.7.0.N10.

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar su información farmacológica al presente concepto.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 LISTADO ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

Radicado : 20241006951
Fecha : 15/01/2024
Interesado : Rubby Aristizábal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, se le informe sobre lo siguiente:

- 2.1. ¿Cuáles son las condiciones, criterios, y el procedimiento para que un producto sea incluido en el listado de productos de estrecho margen terapéutico?
- 2.2. ¿Qué información se debe presentar ante INVIMA dentro de la solicitud de inclusión de un producto en el listado de productos de estrecho margen terapéutico?
- 2.6. Solicito me informe qué medicamentos han sido catalogados como de estrecho margen terapéutico desde marzo del 2018 a la fecha.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a las consultas en los siguientes términos:

2.1 ¿Cuáles son las condiciones, criterios, y el procedimiento para que un producto sea incluido en el listado de productos de estrecho margen terapéutico?

Respuesta: La Sala informa que en el Acta No. 05 de 2022, numeral 3.3.10 conceptuó al respecto “La Sala remite al interesado a la comunicación del ministerio radicado 202124501834791 del 17-11-2021. “...los Medicamentos de estrecho margen terapéutico (NTI de su sigla en inglés Narrow Therapeutic Index) están definidos como aquellos fármacos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas). Este tipo de fármacos requieren de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético”.

En la mencionada Acta la Sala conceptuó que: “(...) para la calificación de una molécula como de estrecho margen terapéutico reconoce la documentación farmacológica y clínica que aportan los solicitantes y consulta las directrices de agencias de referencias internacionales tales como FDA, EMA, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), OPS, entre otras, pero para cada caso emite un concepto autónomo e independiente con base en sus propios análisis, tal como es el proceder de la Sala con cada recomendación que emite”. La Sala aclara que para que un medicamento sea evaluado para su inclusión en el listado de estrecho margen terapéutico debe estar incluido en normas farmacológicas.

2.2 Qué información se debe presentar ante INVIMA dentro de la solicitud de inclusión de un producto en el listado de productos de estrecho margen terapéutico?

Respuesta: La Sala informa al interesado que el consolidado de medicamentos de estrecho margen terapéutico se publica en la página web de Invima y que ha venido conceptuando sobre medicamentos de estrecho margen terapéutico a través de sus Actas, las que actualizan continuamente el listado. Acorde con la respuesta a la pregunta 1, para solicitar la inclusión de un medicamento en la lista de estrecho margen terapéutico se debe allegar información farmacológica derivada de estudios preclínicos y clínicos que evidencie que cumple con los criterios señalados.

2.6 Solicito me informe qué medicamentos han sido catalogados como de estrecho margen terapéutico desde marzo del 2018 a la fecha.

Respuesta: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la inclusión de los siguientes principios activos en el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico:

Everolimus
Sirolimus
Aminofilina

Lo anterior, teniendo en cuenta que, cumplen con la definición de los Medicamentos de estrecho margen terapéutico (NTI de su sigla en inglés Narrow Therapeutic Index) que están definidos como aquellos fármacos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas). Este tipo de fármacos requieren de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético.

3.4 Aclaraciones

3.4.1 ZYRFAR JARABE

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 19932912
Radicado : 20181074043
Fecha : 17/04/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:
Cada 100 ml de solución oral contienen 0,1 g de cetirizina diclorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:
Antihistamínico, tratamiento de la rinitis y conjuntivitis estacionales, rinitis alérgica, prurito y urticaria.

Contraindicaciones:
Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, a la hidroxizina o a los derivados de la piperazina, en pacientes con insuficiencia renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aclaración de los siguientes puntos con el fin de continuar con el trámite de renovación de registro sanitario del producto de referencia:

1. ¿Cuál es la dosificación para un niño de 6 años? pues en el Acta 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.12, se presenta:

Niños

Niños de 2 a 6 años de edad 2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.
Niños de 6 a 12 años de edad 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.
Niños mayores de 12 años de edad 10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día

2. Teniendo en cuenta que no se menciona la forma farmacéutica solución oral en el Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.4.5. (Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:) ZYRTEC, ZYRTEC 10mg TABLETAS, ZYRTEC JARABE., ¿Le aplica la información farmacológica para el producto de referencia?
3. En el Acta 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.12 ¿Para este producto el interesado podría ajustar la sección que se indica a continuación en la dosificación, en el sentido de eliminar lo relacionado a la dosis por gotas y comprimido o capsula, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica es solución oral? Quedando de la siguiente forma:

Vía de Administración
Para uso oral.

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos

10 mg (10 ml de solución oral) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (5 ml de solución oral) puede ser propuesta, si proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

Niños

Niños de 2 a 6 años de edad

2.5 mg (2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad

5 mg (5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad

10 mg una vez al día (10 ml de solución oral) una vez al día

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20181074043, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a las consultas en los siguientes términos.

1. *¿Cuál es la dosificación para un niño de 6 años? pues en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.2.12, se presenta:*

Niños

Niños de 2 a 6 años de edad 2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad 10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Rta. La sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 numeral 3.1.2.12 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que, la posología pediátrica para los productos de la referencia es como se menciona a continuación:

Niños

Niños de 2 a 5 años de edad: 2.5 mg (5 gotas o 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad: 10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

2. *Teniendo en cuenta que no se menciona la forma farmacéutica solución oral en el Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.4.5. (Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:) ZYRTEC, ZYRTEC 10mg TABLETAS, ZYRTEC JARABE., ¿Le aplica la información farmacológica para el producto de referencia?*

Rta. La sala aclara que, la información farmacológica conceptuada mediante Acta No. 08 de 2018 numeral 3.4.5 SEMNNIMB le aplica al producto en mención (ZYRFAR JARABE), por cuanto, su forma farmacéutica es solución oral.

3. **En el Acta 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.12 ¿Para este producto el interesado podría ajustar la sección que se indica a continuación en la dosificación, en el sentido de eliminar lo relacionado a la dosis por gotas y comprimido o capsula, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica es solución oral? Quedando de la siguiente forma:**

Vía de Administración

Para uso oral.

Adultos

10 mg (10 ml de solución oral) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (5 ml de solución oral) puede ser propuesta, si proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

Niños

Niños de 2 a 6 años de edad

2.5 mg (2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad

5 mg (5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad

10 mg una vez al día (10 ml de solución oral) una vez al día

Rta. De acuerdo con lo indicado en la respuesta del numeral 1, se aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 numeral 3.1.2.12 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que, la posología pediátrica para los productos de la referencia es como se menciona a continuación:

Niños

Niños de 2 a 5 años de edad: 2.5 mg (5 gotas o 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad: 10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Ahora bien, teniendo en cuenta que, la forma farmacéutica del producto es solución oral, se puede relacionar únicamente la dosificación correspondiente a esta forma farmacéutica.

Siendo las 16:00 del día 26 de abril de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 07 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16