

Contenido	
ACTA No. 04 DE 2025 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	3
3.1.9 Modificación de dosificación y posología.....	3
3.1.9.1 CEFUROXIMA TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG	3
3.1.9.2 MUVITON® PREP.....	12
3.1.9.3 REKAMBYS® 300 MG/ML	14
3.1.9.4 DIFLUCAN® INYECTABLE.....	30
DIFLUCAN® CÁPSULAS 150 MG.....	30
DIFLUCAN® CAPSULAS 200 MG.....	30
3.1.9.5 PRECEDEX® 100MCG/1ML	43
PRECEDEX® 400MCG/100ML (4MCG/ML)	43
3.1.9.6 ZYVOXID® 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE	53
ZYVOXID® 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS.....	53
3.1.9.7 LENVIMA® 10 MG	64
LENVIMA® 4 MG.....	64
3.1.9.8 SPIVA® MCT - LCT.....	65
3.1.11 Modificación de condición de venta.....	78
3.1.11.1 BISMUCAR®.....	78

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04, 07, 08, 09, 10 Y 11 DE ABRIL DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta**

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 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 CEFUROXIMA TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG

Expediente : 19932353
Radicado : 20241324343
Fecha : 13/12/2024
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene cefuroxima axetil 601.44* mg equivalente a cefuroxima base 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a cefuroxima variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: forunculosis, pioderma e impétigo
- gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- tratamiento de la enfermedad de lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, cefuroxima es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con cefuroxima (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir: CO_Cefuroxima_TABLETAS_500 mg _PI_L Fecha de revisión: septiembre de 2024. Versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241324343
- Inserto para el usuario: CO_Cefuroxima_TABLETAS_500 mg _PIL_L Fecha de revisión: septiembre de 2024. Versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241324343

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241324343 se solicita modificación de indicaciones, dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, así mismo solicita aprobación de información para prescribir e inserto CO_Cefuroxima_TABLETAS_500 mg _PI_L Fecha de revisión: septiembre de 2024. Versión 1.0, allegado mediante Radicado No. 20241324343.

En la solicitud el interesado informa que se acoge a concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2021 numeral 3.1.9.3 SEM.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información así:

Nueva dosificación:

Posología

La duración normal del tratamiento es de 7 días (puede variar de 5 a 10 días). Para establecer la dosis de cefuroxima para tratar una infección individual se debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y su probable sensibilidad a cefuroxima axetilo.
- La gravedad y el lugar de la infección.
- La edad, peso y función renal del paciente; como se muestra abajo.

La duración del tratamiento debe estar determinada por el tipo de infección y la respuesta del paciente y, en general, no debe ser más prolongada de lo recomendado.

Tabla 1. Adultos y niños (≥ 40 kg)

Indicación	Posología
------------	-----------

Amigdalitis aguda y faringitis, sinusitis bacteriana aguda	250 mg dos veces al día
Otitis media aguda	500 mg dos veces al día
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	500 mg dos veces al día
Cistitis	250 mg dos veces al día
Pielonefritis	250 mg dos veces al día
Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas	250 mg dos veces al día
Enfermedad de Lyme	500 mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10 a 21 días)

Tabla 2. Niños (< 40 kg)

Indicación	Posología
Amigdalitis aguda y faringitis, sinusitis bacteriana aguda	10 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 125 mg dos veces al día
Niños de dos años de edad o mayores con otitis media o, cuando sea apropiado, en caso de infecciones más graves	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Cistitis	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Pielonefritis	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día durante 10 a 14 días
Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día
Enfermedad de Lyme	15 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 250 mg dos veces al día durante 14 días (10 a 21 días)

No hay experiencia del uso de Cefuroxima en niños menores de 3 meses.

Los comprimidos de cefuroxima axetilo y los gránulos de cefuroxima axetilo para suspensión oral no son bioequivalentes y no son sustituibles miligramo-por-miligramo.

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de la cefuroxima axetilo en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas. La cefuroxima se excreta principalmente por vía renal. En pacientes con acusada insuficiencia renal se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para

compensar su lenta excreción. La cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante diálisis.

Tabla 3. Dosis recomendadas para cefuroxima en casos de insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (hrs)	Dosis recomendada
≥30 ml/min/1,73 m ²	1,4–2,4	No es necesario un ajuste de dosis (dosis estándar de 125 mg a 500 mg administrada dos veces al día)
10-29 ml/min/1,73 m ²	4,6	Dosis individual estándar administrada cada 24 horas
<10 ml/min/1,73 m ²	16,8	Dosis individual estándar administrada cada 48 horas
Pacientes en hemodiálisis	2–4	Se debe administrar una dosis extra individual estándar al final de cada diálisis.

Insuficiencia hepática

No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que la cefuroxima se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la disfunción hepática tenga repercusión alguna sobre la farmacocinética de la cefuroxima.

Forma de administración

Vía oral.

Cefuroxima 500 mg tabletas recubiertas se debe tomar después de las comidas para su absorción óptima.

No se deben triturar las tabletas recubiertas de Cefuroxima, por lo tanto, esta forma farmacéutica no es apta para el tratamiento de pacientes que no pueden tragar tabletas. En los niños se puede utilizar la suspensión oral de Cefuroxima.

Existen otras presentaciones disponibles dependiendo de la dosis.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la cefuroxima o a alguno de los excipientes

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos cefalosporínicos.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe tener precaución especial en pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a las penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos, porque existe un riesgo de sensibilidad cruzada. Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima se debe interrumpir inmediatamente e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene un historial de reacciones de hipersensibilidad graves a cefuroxima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se va a utilizar cefuroxima en pacientes con un historial de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves que incluyen: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con cefuroxima.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y hacer seguimiento estrecho sobre las reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender el tratamiento con cefuroxima inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de cefuroxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefuroxima en este paciente en ningún momento.

Reacción de Jarisch-Herxheimer

Se ha observado la reacción de Jarisch- Herxheimer posteriormente al uso de cefuroxima axetilo para el tratamiento de la enfermedad de Lyme. Ésta tiene lugar debido a la actividad bactericida de la cefuroxima axetilo en el organismo causante de la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes de que esto es una consecuencia frecuente y generalmente autolimitante cuando se trata la enfermedad de Lyme con antibióticos.

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

Como con otros antibióticos, el uso de cefuroxima axetilo puede dar lugar a una sobreinfección producida por *Cándida*. El uso prolongado también puede originar una sobreinfección producida por otros microorganismos no sensibles (p.ej., Enterococos y *Clostridioides difficile*), que puede requerir la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa asociados con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefuroxima, y su gravedad puede oscilar de leve a

mortal. Debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después de la administración de cefuroxima. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con cefuroxima y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Interferencia con pruebas diagnósticas

El uso de cefuroxima puede dar lugar a resultados positivos en la prueba de Coomb's y puede interferir con pruebas cruzadas de sangre.

Puede obtenerse un falso negativo en la prueba del ferricianuro, por lo que se recomienda que se utilice el método de la glucosa-oxidasa o el de la hexoquinasa para determinar los niveles de la glucosa plasmática o sanguínea en pacientes tratados con cefuroxima axetilo.

Advertencias sobre excipientes

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de cefuroxima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos perjudiciales en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal. Cefuroxima sólo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Lactancia

Cefuroxima se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. No es de esperar reacciones adversas a dosis terapéuticas, aunque no puede excluirse el riesgo de diarrea ni de infecciones por hongos en las membranas mucosas. La lactancia materna podría tener que interrumpirse debido a estos efectos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. Cefuroxima sólo se debe utilizar durante la lactancia después de una evaluación beneficio/riesgo efectuada por el médico a cargo.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de la cefuroxima axetilo sobre la fertilidad en humanos. Estudios reproductivos en animales no han mostrado ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, debido a que este medicamento puede causar mareos, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o manejar maquinaria

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son el sobrecrecimiento de *Cándida*, eosinofilia, dolor de cabeza, mareo, alteraciones gastrointestinales y el incremento transitorio de las enzimas hepáticas.

Las categorías de frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se presentan a continuación son estimadas, ya que para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos adecuados (p. ejemplo, estudios placebo controlados) para calcular la incidencia. Además, la incidencia de las reacciones adversas asociadas a cefuroxima axetilo puede variar dependiendo de la indicación.

Se han utilizado datos de estudios clínicos extensos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de muy frecuentes a raras. Las frecuencias asignadas al resto de reacciones adversas (es decir, aquellas que ocurren a $<1/10.000$) se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y se refieren a una tasa de notificación más que a una frecuencia real. Los datos del ensayo controlado con placebo, no estaban disponibles. Cuando las incidencias se han calculado mediante datos de ensayos clínicos, éstas se basaron en datos relacionados con el medicamento (evaluadas por un investigador).

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

Las reacciones adversas relativas al tratamiento que se relacionan a continuación han sido clasificadas según el sistema de clasificación de órganos MedDRA, la frecuencia y la gravedad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órgano y sistema	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	sobrecrecimiento de <i>Candida</i>		sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	eosinofilia	positivo en la prueba de Coomb trombocitopenia, leucopenia (a veces intensa)	anemia hemolítica
Trastornos del sistema			fiebre medicamentosa,

inmunológico			enfermedad del suero, anafilaxia, reacción de Jarisch-Herxheimer
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea nauseas, dolor abdominal	vómitos	colitis pseudomembranosa
Trastornos hepatobiliares	aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas		ictericia (predominantemente colestática), hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	urticaria, prurito, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (necrólisis exantemática) (<i>ver Trastornos del sistema inmunológico</i>), edema angioneurótico, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos cardíacos			Síndrome de Kounis
Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Las cefalosporinas como clase tienden a ser absorbidos en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y a reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el fármaco dando lugar a un resultado positivo la prueba de Coomb (lo que puede interferir en las pruebas sanguíneas cruzadas) y muy raramente anemia hemolítica. Se ha observado un aumento transitorio de enzimas hepáticas en suero, siendo normalmente reversible.			

Población pediátrica

El perfil de seguridad de cefuroxima axetilo en niños es consistente con el perfil de los adultos

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

10

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas directamente a través del correo electrónico: farmacovigilancia@genfar.com. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Sobredosis

Una sobredosis puede producir secuelas neurológicas incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Pueden darse síntomas de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal, si la dosis no se reduce adecuadamente.

Los niveles séricos de cefuroxima pueden reducirse por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Nuevas interacciones:

Los medicamentos que reducen la acidez gástrica pueden provocar una disminución de la biodisponibilidad de la cefuroxima axetilo en comparación con el estado "en ayunas" y tienden a anular el efecto de potenciación de la absorción después de las comidas.

Cefuroxima axetilo puede afectar a la flora intestinal, originando una menor reabsorción de los estrógenos y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Su administración conjunta con probenecid aumenta significativamente la concentración máxima, área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo y la vida media de eliminación de la cefuroxima.

El uso concomitante con anticoagulantes orales puede dar lugar a un aumento del Cociente Normalizado Internacional (International Normalized Ratio, INR).

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado incluir en el inserto los siguientes textos en el ítem de precauciones y advertencias:

- **Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe o el catarro.**
- **Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, las tomas y la duración del tratamiento indicadas por su médico.**
- **No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.**

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

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que para la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.1.9.2 MUVITON® PREP

Expediente : 20243728
Radicado : 20241334473
Fecha : 24/12/2024
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución reconstituida contienen:

Sobre 1: polietilenglicol 3350 87.57g, cloruro de potasio 0.88g, sulfato de sodio 7.88g, cloruro de sodio 1.75g.

Sobre 2: polietilenglicol 3350 88.69g, cloruro de potasio 2.66 g, cloruro de sodio 7.1g.

Sobre 3: ascorbato de sodio 86.451g, ácido ascórbico 13.5489g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Muviton está indicado en adultos para el vaciamiento intestinal antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 2, allegado mediante radicado No. 20241334473

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241334473 se solicita modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de inserto versión 2 (noviembre 2024), allegado mediante Radicado No. 20241334473 para: sobre 1 polietilenglicol 3350 87.57g, cloruro de potasio 0.88g, sulfato de sodio 7.88g, cloruro de sodio 1.75g; sobre 2: polietilenglicol 3350 88.69g, cloruro de potasio 2.66 g, cloruro de sodio 7.1g y sobre 3: ascorbato de sodio 86.451g, ácido ascórbico 13.5489g (Muviton®) polvo para reconstituir a solución oral en la indicación “...en adultos para el vaciamiento intestinal antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal”.

La Sala considera que se trata de modificaciones editoriales que facilitan la comprensión de los textos y la administración del medicamento. Por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Administración dividida en dos días:

La dosis 1 (sobre 1) se toma el día anterior de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 p.m.)

La dosis 2 (sobres 2 y 3) se toman en la mañana del día de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 a.m. o mínimo dos horas antes del procedimiento)

Administración en un día:

La dosis 1 (sobre 1) se toma cinco horas antes del procedimiento

La dosis 2 (sobres 2 y 3) se toman una hora después del sobre 1. Mínimo dos horas antes del procedimiento debe haber consumido todos los sobres.

Su médico le indicará qué pauta de administración debe seguir. NO añadir ningún otro ingrediente a las dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

El contenido líquido de una vez reconstituido con agua no sustituye el consumo normal de líquidos y se debe mantener una ingesta de líquidos adecuada. Al igual que con otros productos que contienen Polietilenglicol, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

Muviton Prep se debe administrar con precaución a los pacientes frágiles o debilitados.

Muviton Prep también debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo nauseoso con posibilidad de regurgitación o aspiración, o nivel de consciencia disminuido. Se debe hacer un seguimiento riguroso de estos pacientes durante la administración, especialmente si esta es por vía nasogástrica.
- Insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia cardíaca (NYHA grado III o IV).
- Riesgo de arritmia, por ejemplo, pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares, con enfermedades tiroideas o desequilibrio electrolítico.
- Deshidratación.
- Enfermedad intestinal inflamatoria aguda y grave. En pacientes frágiles y debilitados, pacientes con mala salud, con insuficiencia renal clínicamente significativa, arritmia y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización, antes y después el tratamiento, de un análisis de los electrolitos, pruebas de función renal y ECG, según sea procedente.

Si se sospecha de deshidratación, esta debe corregirse antes del uso de Muviton Prep.

En ocasiones raras, se han notificado casos de arritmias graves incluyendo fibrilación auricular, asociadas al uso de laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estas ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes y desequilibrios electrolíticos.

Si los pacientes presentan síntomas indicativos de arritmia o alteraciones electrolíticas durante o tras el tratamiento (p. ej., edema, disnea, aumento de la fatiga, insuficiencia cardíaca), se deben medir los electrolitos plasmáticos, monitorizar el ECG y tratar de forma apropiada cualquier anomalía. Si los pacientes padecen edema severo, distensión abdominal o dolor abdominal, se debe ralentizar la administración o suspender temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan.

Este medicamento contiene 458,5 mmol (10,5 g) de sodio por tratamiento completo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Solo se absorbe una proporción del sodio; Este medicamento contiene 29,4mmol (1,1 g) de potasio por tratamiento, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que con otros productos que contienen Polietilenglicol, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2 (noviembre 2024), allegado mediante Radicado No. 20241334473.

3.1.9.3 REKAMBYS® 300 MG/ML

Expediente : 20201942
Radicado : 20241337371
Fecha : 27/12/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada mL contiene rilpavirina 300 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable (de liberación prolongada)

Indicaciones:

REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) y sin sospecha o certeza de resistencia a rilpivirina o cabotegravir.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir, versión CCDS v8, Diciembre 2023, allegado mediante radicado No. 20241337371
- Inserto versión CCDS v8, Diciembre 2023, allegado mediante radicado No. 20241337371

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita, en el marco del Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto versión CCDS v8, Diciembre 2023, allegado mediante Radicado No. 20241337371, para el medicamento Rekambys® 300 mg/mL, principio activo rilpavirina, en las indicaciones: *“REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) y sin sospecha o certeza de resistencia a rilpivirina o cabotegravir”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

REKAMBYS® siempre debe ser coadministrado con la inyección de cabotegravir. Por lo tanto, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir inyectable.

Antes de iniciar la administración de REKAMBYS®, el profesional de la salud debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el esquema posológico requerido de la inyección y aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración con el fin de mantener la supresión virológica, reducir el riesgo de rebote viral y evitar el desarrollo potencial de resistencias asociadas con las dosis omitidas.

Método de administración

Solo para inyección intramuscular (IM) en el glúteo. No inyectar por vía intravenosa.

Consultar las Instrucciones de uso para conocer el procedimiento de inyección detallado paso a paso. Seguir cuidadosamente estas instrucciones al preparar la suspensión inyectable para evitar fugas.

REKAMBYS® debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar REKAMBYS®, el profesional de la salud debe considerar el índice de masa corporal (IMC) del paciente para garantizar que la longitud de la aguja sea suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. Las inyecciones de REKAMBYS® y Cabotegravir deben administrarse en lugares de inyección separados en los glúteos durante la misma visita.

Posología:

REKAMBY® se puede iniciar con la fase de inducción oral o sin ella (directamente con la inyección).

El médico y el paciente pueden decidir proceder directamente al tratamiento con **REKAMBY®** (ver Tabla 2 y 3 para conocer las recomendaciones de dosificación mensual y bimestral, respectivamente).

Alternativamente, se pueden usar las tabletas de rilpivirina como fase de inducción oral antes del inicio de las inyecciones de **REKAMBY®** para evaluar la tolerabilidad de la rilpivirina (ver Tabla 1).

Fase de inducción oral

Cuando se utilizan las tabletas orales en la fase de inducción oral para evaluar la tolerabilidad de rilpivirina y cabotegravir antes del inicio de **REKAMBY®**, **EDURANT®** está recomendado por aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) en pacientes con supresión virológica. Se debe tomar una tableta de **EDURANT®** de 25 mg una vez al día con los alimentos y se debe administrar con una tableta de cabotegravir de 30 mg una vez al día. Se debe consultar la información para prescribir de **EDURANT®**.

Tabla 1: Esquema de dosificación en adultos en la fase de inducción oral

Fármaco	Fase de inducción oral
	Por 1 mes (al menos 28 días), seguida de la inyección inicial ^a
Rilpivirina	25 mg una vez al día con una comida
Cabotegravir	30 mg una vez al día

^a Ver Tabla 2 para conocer el esquema de dosificación mensual de inyecciones y Tabla 3 para conocer el esquema de dosificación bimensual de inyecciones.

Administración mensual

Inyección inicial (dosis de 3 mL)

El último día de la terapia antiretroviral vigente o la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de **REKAMBY®** en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg).

Inyecciones subsiguientes (dosis de 2 mL)

Después de la inyección inicial, la dosis de las inyecciones subsiguientes de **REKAMBY®** en adultos es una inyección intramuscular mensual única de 2 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del programa mensual de inyección de 2 mL.

Tabla 2: Esquema de dosificación mensual recomendada de la inyección intramuscular en adultos

Fármaco	Inyecciones iniciales	Inyecciones subsiguientes
	Inyecciones iniciales en el mes 1 (el último día de la terapia ART actual o inducción oral si se usa)	1 mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)
Cabotegravir	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)

Administración bimestral

Inyecciones iniciales (dosis de 3 mL)

El último día de la terapia antirretroviral vigente o de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg). Un mes después, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 3 mL (900 mg). Los pacientes podrán recibir la segunda inyección de 3 mL (900 mg) hasta por 7 días antes o después de la fecha de la fecha programada de dosificación.

Inyecciones subsiguientes (dosis de 3 mL)

Después de la segunda inyección inicial, la dosis recomendada de las inyecciones subsiguientes de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) administrada bimestralmente. Los pacientes podrán recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del esquema de inyección bimestral de 3 mL.

Tabla 3: Esquema de dosificación bimestral recomendada de la inyección intramuscular en adultos

Fármaco	Inyecciones iniciales	Inyecciones subsiguientes
	Inyecciones iniciales en el mes 1 (el último día de la terapia ART actual o inducción oral si se usa)	2 meses después de la última inyección inicial y bimestralmente en adelante
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
Cabotegravir	3 mL (600 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones mensuales a bimestrales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente mensual a un esquema de inyección subsiguiente bimestral deben recibir una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) de REKAMBYS® un mes después de la última inyección subsiguiente de 2 mL (600 mg) y posteriormente 3 mL (900 mg) en forma bimestral.

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones bimestrales a mensuales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente bimestral a un esquema de inyección subsiguiente mensual deben recibir una inyección intramuscular única de 2 mL (600 mg) de REKAMBYS® dos meses después de la última inyección subsiguiente de 3 mL (900 mg) y posteriormente 2 mL (600 mg) en forma mensual.

Dosis omitida(s)

Se recomienda en gran medida el cumplimiento del esquema de inyección. Los pacientes que omitan una visita de inyección deben ser clínicamente reevaluados para garantizar que la reanudación del tratamiento sea adecuada. Ver Tablas 4 y 5 para las recomendaciones posológicas después de una inyección omitida.

Inyección mensual omitida

Si no se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para ser usada por hasta 2 meses consecutivos. Alternativamente, se puede utilizar cualquier otro régimen antirretroviral oral totalmente supresor (que puede incluir rilpivirina) hasta que se reanuden las inyecciones. Se deben considerar las pautas actuales de tratamiento del VIH al seleccionar el régimen.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 1 mes ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
$\leq$ 2 meses:	Continuar con el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg) tan pronto como sea posible.
> 2 meses:	Reiniciar el tratamiento con la dosis de 3 mL (900 mg), y luego continuar siguiendo el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg).

Inyección bimestral omitida

Sino se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar el tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) se puede usar por hasta 2 meses consecutivos. Alternativamente, se puede utilizar cualquier otro régimen antirretroviral oral totalmente supresor (que puede incluir rilpivirina) hasta que se reanuden las inyecciones. Se deben considerar las pautas actuales de tratamiento del VIH al seleccionar el régimen.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 2 meses ($\pm$ 7 días) después de las últimas inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración

de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones posológicas para REKAMBY® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección bimestral

Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 2 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.
Inyección 3 o subsiguiente	≤ 3 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 3 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.

Transición de REKAMBY® a otro tratamiento contra el VIH

Se debe iniciar un régimen antirretroviral totalmente supresor a más tardar un mes después de la inyección final de REKAMBY® cuando se administra de forma mensual y a más tardar 2 meses después de la inyección final de REKAMBY® cuando se administra de forma bimestral.

Si se sospecha un fallo virológico, debe iniciarse un régimen alternativo lo más pronto posible.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBY® en pacientes pediátricos. No se recomienda el tratamiento con REKAMBY® en esta población.

Ancianos (≥ 65 años)

No se requieren ajusten en la dosis de REKAMBY® en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de REKAMBY® con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No se incluyeron sujetos con un aclaramiento de creatinina

estimado $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en los estudios de fase 3. No se dispone de datos de sujetos recibiendo diálisis, pero no es previsible que se produzcan diferencias en la farmacocinética de esta población.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBYS® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderado (puntuación en la escala de Child-Pugh A o B). REKAMBYS® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación en la escala de Child- Pugh C).

Nuevas precauciones y advertencias:

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir rilpivirina con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Concentraciones residuales y riesgo de resistencia después de la discontinuación del tratamiento

Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (más de 12 meses) y se debe considerar desde la discontinuación de REKAMBYS®.

Para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral es esencial adoptar un esquema alterno antirretroviral totalmente inhibidor máximo un mes después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra mensualmente y máximo 2 meses después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra bimestralmente. Si se sospecha fracaso virológico, se debe iniciar un esquema alterno tan pronto como sea posible.

Reacciones de post-inyección

En estudios clínicos, se reportaron reacciones de post-inyección serias minutos después de la inyección de rilpivirina. Estos eventos incluyendo síntomas como disnea, broncoespasmo, agitación, calambres abdominales, erupción/urticaria, mareos, rubefacción, sudoración, boca entumecida y cambios en la presión arterial. Estos eventos se presentaron en aproximadamente 0.01 % de las inyecciones y en menos del 0.5 % de los sujetos que recibieron inyecciones.

Estos eventos empezaron a resolverse pocos minutos después de la inyección y algunos de los pacientes recibieron soporte de apoyo. Estos eventos pudieron haber estado asociados con la administración intravenosa accidental durante el procedimiento de la inyección intramuscular.

Siga con cuidado las instrucciones de uso cuando prepare y administre REKAMBYS®. Antes de la administración, el vial de REKAMBYS® debe estar a temperatura ambiente. La

suspensión debe inyectarse lentamente y se debe tener cuidado para evitar la administración intravenosa accidental. Observar a los pacientes brevemente (aproximadamente 10 minutos) después de la inyección. Si un paciente experimenta una reacción post-inyección, monitoree y trate según esté clínicamente indicado.

Transmisión de VIH

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el VIH. Se deben seguir adoptando precauciones adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

Efectos cardiovasculares

REKAMBY® se debe usar con precaución si se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "Torsade de Pointes". A dosis supratrapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), la rilpivirina oral se asoció con una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG). La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. La concentración plasmática de rilpivirina tras la inyección de REKAMBY® es comparable a la observada durante el tratamiento oral con rilpivirina.

Coinfección con VHB/VHC

En los estudios de REKAMBY® se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBY® en pacientes coinfectados por hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B tratados con rilpivirina oral, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.

Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados por hepatitis C. La incidencia de aumento de los niveles de enzimas hepáticas fue mayor entre los pacientes coinfectados por hepatitis C tratados con rilpivirina oral que entre los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados por hepatitis C.

La exposición farmacocinética de la rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue comparable a la de los pacientes no coinfectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes coinfectados por hepatitis C.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que REKAMBY® o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo que, los pacientes deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas de los estudios clínicos

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados como asociados de manera razonable con el uso de rilpivirina de acuerdo con la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera fidedigna una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se identificaron las reacciones adversas (RAs) de REKAMBYS® más la inyección de cabotegravir de los estudios clínicos de fase III/IIIb y están descritos en la Tabla 7: 201584, FLAIR y 201585, ATLAS (análisis combinado, N = 591) y 207966, ATLAS 2-M (N = 1045) a la semana 48. Se identificaron RAs adicionales durante estudios anteriores en los programas de rilpivirina oral. Las inyecciones de REKAMBYS® más cabotegravir se administraron como un esquema de combinación (administración mensual o bimestral). Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios de fase III/IIIb, la categoría de frecuencia más alta es la que se cita en la Tabla 7.

Las RAs reportadas con mayor frecuencia de los estudios con administración mensual fueron las reacciones en el lugar de inyección (hasta 84 %), cefalea (hasta 12 %) y fiebre (10 %).

Las RAs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con administración bimestral fueron las reacciones en el lugar de inyección (76 %), cefalea (7 %) y fiebre (7 %).

Las RAs se describen por clase de órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 7: Reacciones adversas observadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina en combinación con cabotegravir

Clase de órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómito, dolor abdominal ² , flatulencia, diarrea
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema ³
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (dolor y malestar, nódulo del sitio, induración), fiebre ⁵
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, temperatura, hematoma), fatiga, astenia, malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Transaminasas elevadas

¹ La frecuencia de los RAs identificados se basa en todas las ocurrencias reportadas de los eventos y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

² Dolor abdominal incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.

³ Exantema incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Exantema, exantema eritematoso, exantema generalizada, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico

⁴ Las reacciones en el lugar de inyección descritas en la tabla se reportaron en 2 sujetos o más.

⁵ Fiebre incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Sensación de calor, incremento de la temperatura corporal, fiebre. La mayoría de los eventos de fiebre se reportaron en la semana siguiente a las inyecciones.

El perfil de seguridad general en la semana 96 y en la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados. En la fase de extensión del estudio FLAIR, el inicio del régimen de rilpivirina más cabotegravir sin la fase de inducción oral no se asoció con ninguna nueva preocupación de seguridad relacionada con la omisión de la fase de inducción oral.

El perfil de seguridad general en la semana 152 en el estudio ATLAS-2M fue consistente con el observado en la semana 48 y en la semana 96, sin que se identificaran nuevos hallazgos de seguridad.

Para reacciones adversas adicionales registradas con EDURANT®, ver la información de prescribir de EDURANT®:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el lugar de inyección (ISR, por sus siglas en inglés)

En cada uno de los tres estudios de fase III/IIIb, hasta el 1 % de los sujetos discontinuó el tratamiento con las inyecciones de rilpivirina y cabotegravir debido a ISRs.

Cuando se administraron mensualmente, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. Cuando se administraron bimestralmente, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

Las reacciones en el lugar de inyección fueron por lo general leves (grado 1, 70 a 75 % de los sujetos) o moderadas (grado 2, 27 a 36 % de los sujetos). Un 3-4 % de los sujetos experimentaron ISRs severas (grado 3) y ningún sujeto experimentó ISRs de grado 4. La mediana de la duración de los eventos de ISRs globales fue 3 días. El porcentaje de sujetos que reportó ISRs disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En el momento de la valoración de la semana 48, los sujetos en los estudios de fase III FLAIR y ATLAS, que recibieron rilpivirina más cabotegravir tuvieron una mediana del aumento de peso 1.5 kg en el peso; aquellos que se encontraron en el grupo con el esquema antirretroviral actual (CAR) tuvieron una mediana del aumento de peso de 1.0 kg (análisis combinado). En los estudios individuales de fase III FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos con rilpivirina más cabotegravir fueron de 1.3 kg y 1.8 kg, respectivamente, en comparación con 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos con CAR. En el momento de la valoración de la semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana del aumento de peso en los grupos con administración mensual y bimestral de rilpivirina más cabotegravir fue de 1.0 kg.

Cambios en el análisis bioquímico

Se observaron niveles incrementados de lipasas durante los estudios clínicos con REKAMBYS® más cabotegravir; los incrementos de lipasa de grado 3 y 4 ocurrieron con una mayor incidencia con REKAMBYS® más cabotegravir en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no conllevaron a la discontinuación. Se reportaron elevaciones asintomáticas en las concentraciones de creatina-cinasa (CPK, por sus siglas en inglés), principalmente relacionadas con el ejercicio, en el tratamiento de rilpivirina más cabotegravir.

Se observaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron rilpivirina más cabotegravir durante los estudios clínicos. Estas

elevaciones se atribuyeron principalmente a cuadros de hepatitis viral aguda. Pocos sujetos con el tratamiento de rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas atribuidas a una sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco; estos cambios fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en la concentración de bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no son considerados clínicamente importantes ya que es muy probable que reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina indirecta por una vía de depuración común (UGT1A1).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Los pacientes con coinfección por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con REKAMBYS®. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes con coinfección por hepatitis B. Los médicos deben referirse a las directrices actuales de tratamiento para el manejo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B.

Existe información limitada sobre REKAMBYS® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C. Los pacientes coinfectados con hepatitis C, sin infección crónica avanzada por hepatitis C, no tuvieron un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir en comparación con los pacientes infectados solo con VIH.

En pacientes coinfectados con hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación en la concentración de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados por hepatitis B o C. La exposición farmacocinética de rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue similar a la de los pacientes sin coinfección.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden por lo tanto afectar la depuración de rilpivirina. La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo cual potencialmente reduciría el efecto terapéutico de REKAMBYSTM. La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inhiben el CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

Se estima que rilpivirina no tiene un efecto clínicamente importante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP. REKAMBYS®, en combinación con la inyección de cabotegravir, está destinado a ser utilizado como un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a las interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales. Desde una perspectiva de interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de discontinuar la administración de REKAMBYS®.

Tabla de interacciones

Las interacciones establecidas y teóricas seleccionadas entre rilpivirina (cuando se administra como inyección IM) y otros medicamentos coadministrados se describen en la Tabla 5 y se basan en los estudios realizados con rilpivirina oral o son potenciales interacciones farmacológicas (el incremento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, no aplicable como “NA”).

Tabla 6: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIVIRALES		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↓ 8 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Ribavirina	No se ha estudiado. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con estos anticonvulsivantes debido a que la coadministración puede producir pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).

ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C_{min} ↓ 66 % ketoconazol C_{max} ↔ (Inducción de CYP3A debido a la alta dosis de rilpivirina en el estudio.) rilpivirina AUC ↑ 49 % rilpivirina C_{min} ↑ 76 % rilpivirina C_{max} ↑ 30 % (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se ha estudiado. El uso concomitante de REKAMBY® con antifúngicos azólicos puede incrementar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina* 300 mg una vez al día	rifabutina AUC ↔ rifabutina C_{min} ↔ rifabutina C_{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↔	REKAMBY® no debe ser utilizado en combinación con rifabutina ya que no se han establecido recomendaciones posológicas específicas. Es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto
300 mg una vez al día (+ 25 mg una vez al día de rilpivirina) 300 mg una vez al día (+ 50 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↓ 42 % rilpivirina C_{min} ↓ 48 % rilpivirina C_{max} ↓ 31 % rilpivirina AUC ↑ 16 %[£] rilpivirina C_{min} ↔[£] rilpivirina C_{max} ↑ 43 %[£] £ En comparación con 25 mg una vez al día de rilpivirina sola. (inducción de enzimas CYP3A.)	terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
Rifampicina 600 mg una vez al día	rifampicina AUC ↔ rifampicina C_{min} NA rifampicina C_{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9 % 25-desacetil-rifampicina C_{min} NA 25-desacetil-rifampicina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80 % rilpivirina C_{min} ↓ 89 % rilpivirina C_{max} ↓ 69 % (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBY® no debe utilizarse en combinación con rifampicina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).

Rifapentina	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con rifapentina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se ha estudiado. Se espera un incremento en la exposición a rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	Cuando sea posible, se deben considerar alternativas tales como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES o corticoesteroides		
Dexametasona (sistémica, excepto por el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>). Se deben considerar alternativas, especialmente para uso a largo plazo.
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS		
Metadona 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C _{min} ↓ 22 % R(-) metadona C _{max} ↓ 14 % S(+) metadona AUC ↓ 16 % S(+) metadona C _{min} ↓ 21 % S(+) metadona C _{max} ↓ 13 % rilpivirina AUC ↔ [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↔ [£] [£] Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis cuando se inicia la coadministración de metadona. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que el tratamiento de mantenimiento con metadona podría requerir ajustes en algunos pacientes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIABIÉTICOS		
Metformina	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.

PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con productos que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol 500 mg dosis única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0.035 mg una vez al día Noretisterona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17 % noretisterona AUC ↔ noretisterona C _{min} ↔ noretisterona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↔ [£] [£] Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis.
INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15 % atorvastatina C _{max} ↑ 35 % rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9 %	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatin Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dosis única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Vardenafil Tadalafil	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Ω % de incremento/disminución de acuerdo con los estudios de interacción farmacológica con rilpivirina oral.

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas son previstas.

Este estudio de interacción se realizó con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina oral evaluando el máximo efecto sobre el medicamento coadministrado. La recomendación posológica aplica para el esquema posológico recomendado de REKAMBYS®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre una interacción farmacodinámica potencial entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma. En un estudio de sujetos sanos, las dosis supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg al día y 300 mg al día) prolongaron el intervalo QTc en el electrocardiograma. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS® son similares a aquellas alcanzadas con EDURANT® a una dosis de 25 mg al día.

REKAMBYS® debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un medicamento con riesgo a desarrollar Torsade de Pointes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v8, Diciembre 2023 y la información para prescribir versión CCDS v8, Diciembre 2023, allegado mediante Radicado No. 20241337371.

3.1.9.4 DIFLUCAN® INYECTABLE DIFLUCAN® CÁPSULAS 150 MG DIFLUCAN® CAPSULAS 200 MG

Expediente : 37309
52789
52790
Radicado : 20241339152
20241339241
20241339252
Fecha : 30/12/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene fluconazol 200 mg

Cada cápsula dura contiene fluconazol 150 mg
Cada cápsula dura contiene fluconazol 200 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable
Cápsula dura

Indicaciones:

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección.

Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión CDSv20+CDSv21.0 del 09Jul2024_v1, allegado mediante radicado No. 20241339152, 20241339241, 20241339252
- Inserto Versión CDSv20+CDSv21.0 del 09Jul2024_v1, allegado mediante radicado No. 20241339152, 20241339241, 20241339252

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita, en el marco del Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología e interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto Versión CDSv20+CDSv21.0 del 09Jul2024_v1, allegado mediante Radicado No. 20241339152, 20241339241, 20241339252.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La dosis diaria de fluconazol se debe basar en la naturaleza y gravedad de la infección por hongos. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a terapia con dosis única. La terapia para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples se debe continuar hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección activa por hongos ha cedido. Un periodo inadecuado de tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo o candidiasis orofaríngea recurrente suelen requerir terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas.

EN LAS INSTRUCCIONES DE DOSIFICACIÓN QUE APARECEN A CONTINUACIÓN LA DOSIS DIARIA DE FLUCONAZOL ES LA MISMA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL (CÁPSULAS) E INTRAVENOSA, DADO QUE LA ABSORCIÓN ORAL ES RÁPIDA Y CASI COMPLETA.

Administración en adultos

1. En meningitis por criptococo y criptococosis en otros lugares, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de la criptococosis dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero suele ser de por lo menos 6 a 8 semanas para la meningitis por criptococo.

Para la prevención de la recaída de la meningitis por criptococo en pacientes con SIDA, después de que el paciente reciba un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar fluconazol por tiempo indefinido con una dosis una vez al día de 200 mg.

2. Para la candidemia, candidiasis diseminada y otras candidiasis invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguido de 200 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede incrementar a 400 mg una vez al día. La duración de tratamiento se basa en la respuesta clínica.

3. Para la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 mg a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Si es necesario, se puede continuar el tratamiento durante tiempos más largos en pacientes que presentan deterioro severo de la función inmunológica. Para la candidiasis oral atrófica asociada con prótesis dental, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días administrada al mismo tiempo con medidas antisépticas locales de la prótesis.

Para otras candidiasis de las mucosas excepto la candidiasis genital (ver abajo) (p. ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.) la dosis efectiva usual es de 50 mg a 100 mg una vez al día, durante 14 a 30 días.

Para la prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar fluconazol en dosis de 150 mg una vez a la semana.

4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, se debe administrar fluconazol 150 mg en dosis única oral. A fin de reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, se puede usar una dosis de 150 mg una vez al mes. La duración de la terapia debe ser individualizada, pero varía de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden necesitar dosificaciones más frecuentes.

5. La dosificación recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg una vez al día, basada en el riesgo que tiene el paciente de desarrollar una infección por hongos. Para los pacientes con alto riesgo de infección sistémica, p. ej.,

aquellos en quienes se prevé que van a tener una neutropenia profunda o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración del fluconazol debe comenzar varios días antes de la aparición prevista de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya ascendido por encima de 1000 células/mm³.

Administración en niños

Como sucede en infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. En los niños no se debe sobrepasar la dosificación máxima diaria en adultos. El fluconazol se administra en una dosis única diaria.

La dosificación recomendada del fluconazol en la candidiasis de las mucosas es de 3 mg/kg una vez al día. Se puede usar una dosis de carga de 6 mg/kg en el primer día para alcanzar el estado estable con mayor rapidez.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica, se recomiendan los regímenes de dosificación en la Tabla 1 para pacientes pediátricos para alcanzar exposiciones sistémicas similares a las de los adultos, es decir, mantener el ABC0-24 entre 400 – 800 mg*h/L.

Para el tratamiento de criptococosis, la dosificación recomendada es de 6 a 12 mg/kg una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Tabla 1: Regímenes de dosificación recomendados para el tratamiento de infecciones sistémicas por *Candida* en pacientes pediátricos

Edad del paciente	Régimen de dosificación
3 meses y mayores	Una dosis de carga de 25 mg/kg el primer día (sin exceder de 800 mg) seguida de 12 mg/kg una vez al día (sin exceder de 400 mg)
Del nacimiento a los 3 meses de edad posnatal y edad gestacional de 30 semanas en adelante	25 mg/kg el primer día, seguidos de 12 mg/kg una vez al día
Del nacimiento a los 3 meses de edad posnatal y edad gestacional menor de 30 semanas	25 mg/kg el primer día, seguidos de 9 mg/kg una vez al día

Los pacientes con candidiasis sistémica deben ser tratados por un mínimo de 3 semanas y por al menos 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

Para la supresión de la recaída de la meningitis por criptococo en niños con SIDA la dosis recomendada de fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

Para la prevención de infecciones por hongos en pacientes inmunocomprometidos que se consideran en riesgo como consecuencia de neutropenia secundaria a la quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg una vez al día, dependiendo del grado y duración de la neutropenia inducida (consulte Administración en adultos). (En el caso de niños con deterioro de la función renal, consulte Administración en pacientes con deterioro de la función renal).

Administración en pacientes de edad avanzada

Cuando no hay evidencia de deterioro de la función renal, se deben seguir las recomendaciones normales de dosificación. En los pacientes que tienen deterioro de la función renal (depuración de creatinina <50 mL/min) el esquema de dosificación se debe ajustar como se describe más adelante.

Administración en pacientes con deterioro de la función renal

El fluconazol se excreta predominantemente por la orina en forma de fármaco no modificado. No es necesario hacer ajustes en la terapia de dosis única. En los pacientes (incluidos los niños) que tienen deterioro de la función renal y van a recibir dosis múltiples de fluconazol, se debe dar una dosis de carga inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (según la indicación) debe administrarse como se describe en la Tabla 2:

Tabla 2: Dosis diaria

<u>Depuración de creatinina (mL/min)</u>	<u>Dosis recomendada (%)</u>
> 50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Hemodiálisis	100 después de cada hemodiálisis

Los pacientes en hemodiálisis deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con la depuración de creatinina.

Administración

El fluconazol se puede administrar ya sea por vía oral (cápsulas) o por infusión intravenosa (solución para infusión) a una velocidad que no exceda 10 mL/minuto; la vía dependerá del estado clínico del paciente. Al cambiar de la vía intravenosa a la oral, o viceversa, no hay necesidad de cambiar la dosis diaria. El fluconazol viene formulado en solución de cloruro de sodio 0,9%, cada 200 mg (frasco de 100 mL) contienen 15 mmol de Na⁺ y Cl⁻. Dado que el fluconazol está disponible como diluido en solución salina, en los pacientes que requieren restricción de sodio o fluidos, hay que tener en cuenta la velocidad de administración del fluido.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales está contraindicado:

Cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos incluyendo torsades de pointes en pacientes a quienes se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día administrados de forma concomitante produjeron un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. El tratamiento concomitante con fluconazol y cisaprida está contraindicado en pacientes que reciben fluconazol.

Terfenadina: Se llevaron a cabo estudios de interacción a causa de la aparición de arritmias cardíacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina. En un estudio con una dosis de 200 mg al día de fluconazol no se pudo demostrar una prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis de 400 mg y 800 mg al día de fluconazol, se demostró que fluconazol en dosis de 400 mg/día o mayores incrementa en grado significativo los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayores con terfenadina está contraindicado. La administración conjunta de fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día con terfenadina debe ser vigilado estrechamente.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar a la prolongación del QT y con rara ocurrencia de torsades de pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: Si bien no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede resultar en la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede conllevar a la prolongación del QT y a la ocurrencia rara de torsades de pointes. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada.

Quinidina: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en la inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada.

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT prolongado, torsades de pointes) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

Uso concomitante que debe evitarse o usarse con precaución:

Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en especial con altas dosis de fluconazol (800 mg).

Lemborexant: La administración concomitante de fluconazol aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de lemborexant en aproximadamente 1,6 y 4,2 veces, respectivamente, lo que se espera que aumente el riesgo de reacciones adversas, como somnolencia. Evite el uso concomitante de lemborexant.

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse.

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales conlleva a la toma de precauciones y ajustes de la dosis:

Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la administración conjunta de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol produjo un aumento del 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Un efecto de esta magnitud no debería obligar a cambiar el régimen de dosificación de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva de concentración versus tiempo (ABC) y una disminución del 20% de la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina concomitante se deberá considerar un aumento de la dosis de fluconazol.

Efecto de fluconazol sobre otros productos medicinales

El fluconazol es un inhibidor potente de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP). Además, fluconazol es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron a continuación, existe el riesgo que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 administrados conjuntamente con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia. El efecto de inhibición enzimática de fluconazol persiste durante 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol.

Abrocitinib: El fluconazol (inhibidor de CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentó la exposición de la fracción activa de abrocitinib en un 155%. Ajustar la dosis de abrocitinib como se indica en la información para prescribir de abrocitinib, si se coadministra con fluconazol.

Alfentanilo: En un estudio se observó reducción de la depuración y del volumen de distribución, así como la prolongación del $t_{1/2}$ del alfentanilo luego del tratamiento concomitante con fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por fluconazol. Se puede necesitar un ajuste en la dosificación de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: El fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. La 5- nortriptilina y/o S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de una semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario.

Anfotericina B: La administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *Candida albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce el significado clínico de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En un estudio de interacción, el fluconazol aumentó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina en varones sanos. En la experiencia posterior a la comercialización, igual que sucede con otros antimicóticos azólicos, se han informado eventos de sangrado (equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena), en asociación con incrementos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concurrentemente con warfarina. Se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos o indanediona. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de estos anticoagulantes.

Azitromicina: En un estudio aleatorio, abierto, cruzado, de tres vías, en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una dosis única oral de 1200 mg de azitromicina sobre la farmacocinética de una dosis única oral de 800 mg de fluconazol, así como los efectos de fluconazol sobre la farmacocinética de la azitromicina. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (acción corta): Luego de la administración oral de midazolam, el fluconazol dio lugar a incrementos sustanciales de las concentraciones y efectos psicomotores del midazolam. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral del fluconazol, que cuando el fluconazol se da por vía intravenosa. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están siendo tratados con fluconazol, se debe considerar en disminuir la dosis de la benzodiazepina y vigilar a los pacientes de forma adecuada.

El fluconazol aumenta el ABC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ por 20% a 32% y el $t_{1/2}$ en 25% a 50% debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis de triazolam.

Carbamazepina: El fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de 30% en la concentración sérica de carbamazepina. Existe riesgo de que se desarrolle toxicidad de carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

Bloqueadores de los canales de calcio: Ciertos antagonistas dihidropiridínicos de los canales del calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino) son metabolizados por el CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda vigilancia frecuente de los eventos adversos.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la $C_{máx}$ y el ABC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Se puede necesitar la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

Ciclosporina: El fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: La terapia combinada con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica. La combinación se puede usar, mientras se tenga muy en cuenta el riesgo de aumento de la bilirrubina y la creatinina sérica.

Everolimus: Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

Fentanilo: Se informó de un caso mortal resultado de una posible interacción entre fentanilo y fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con 12 voluntarios sanos se demostró que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación de fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.

Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta (dependiente de la dosis) cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de la CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como fluvastatina (metabolismo hepático reducido de la estatina). Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rabdomiólisis y se deberá vigilar la creatinquinasa. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatinquinasa o se diagnostica o

sospecha de miopatía/rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA como se indica en la información para prescribir de las estatinas.

Ibrutinib: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reduzca la dosis de ibrutinib como se indica en la información de prescripción de ibrutinib y proporcione una estrecha monitorización clínica.

Ivacaftor (solo o combinado con medicamentos de la misma clase terapéutica): La coadministración con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1,9 veces. Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) como se indica en la información de prescripción de ivacaftor (solo o combinado).

Losartán: El fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-31 74), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartán. Se debe vigilar continuamente la presión arterial del paciente.

Lurasidona: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lurasidona. Si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca la dosis de lurasidona como se indica en la información de prescripción de lurasidona

Metadona: El fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Se puede necesitar un ajuste de la dosis de metadona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: La $C_{máx}$ y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la $C_{máx}$ y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró conjuntamente con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene potencial de aumentar la exposición sistémica de otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son metabolizados por el CYP2C9 (p. ej., naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda vigilar continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINE. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación de los AINEs.

Olaparib: Los inhibidores moderados de la CYP3A4 como fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg, dos veces al día.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios de farmacocinética con un anticonceptivo oral combinado usando múltiples dosis de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en el estudio con 50 mg de fluconazol, en tanto que, con 200 mg al día, las ABC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. De este modo, es improbable que múltiples dosis de fluconazol a estas dosis tengan efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la administración conjunta, se deberán vigilar los niveles de concentración sérica de la fenitoína para evitar la toxicidad con fenitoína.

Prednisona: Hay un informe de un caso en el cual un paciente con trasplante de hígado, tratado con prednisona, que presentó insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió la terapia de tres meses con fluconazol. Es de suponer que la interrupción del fluconazol haya causado un aumento de la actividad del CYP3A4, lo cual conllevó a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona se deben vigilar estrechamente para detectar alguna insuficiencia corticosuprarrenal cuando se suspende el tratamiento con fluconazol.

Rifabutina: Ha habido informes de la existencia de interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutin, lo cual conlleva un aumento de los niveles séricos del rifabutin de hasta 80%. Hay informes de uveítis en pacientes a los cuales se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol de forma concomitante se deberán vigilar estrechamente.

Saquinavir: El fluconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de saquinavir en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ es aproximadamente 55% y reduce la depuración de saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la glucoproteína-P. Se puede necesitar un ajuste de la dosificación de saquinavir.

Sirolimus: El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por inhibición del metabolismo de sirolimus a través del CYP3A4 y la glucoproteína-P. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas de forma concomitante (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda una vigilancia frecuente de la glucosa en sangre y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilurea durante la administración conjunta.

Tacrolimus: El fluconazol puede aumentar hasta 5 veces las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración de tacrolimus.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio lugar a una disminución del 18% de la tasa media de depuración plasmática de la teofilina. Los pacientes que están recibiendo teofilina en dosis altas o que tienen un riesgo alto de toxicidad con teofilina se deberán someter a observación en busca de signos de toxicidad de la teofilina mientras que reciben fluconazol, y modificar adecuadamente el tratamiento si desarrollan signos de toxicidad.

Tofacitinib: Se incrementa la exposición de tofacitinib cuando se administra de forma conjunta con medicamentos que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición de CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Puede ser necesario el ajuste de la dosis de tofacitinib.

Tolvaptán: La exposición al tolvaptán aumenta significativamente (200% el ABC; 80% la C_{máx}) cuando tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, se administra conjuntamente con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4, con riesgo de un aumento significativo en los efectos adversos, especialmente diuresis significativa, deshidratación e insuficiencia renal aguda. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptán debe reducirse y el paciente debe ser tratado con precaución.

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se deba a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoide (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentó un efecto indeseable relacionado con el sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudotumour cerebri, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos indeseables relacionados con el SNC.

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19): La administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante un día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol vía oral (400 mg en el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos sanos de sexo masculino resultó en un aumento de la C_{máx} y el ABCT de voriconazol en un promedio del 57% (IC de 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC de 90%: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio de continuación con 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción en la dosis y/o la frecuencia de administración de

voriconazol y fluconazol no eliminó o disminuyó este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol en cualquier dosis no es recomendada.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la $C_{máx}$ y el ABC de zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución aproximada del 45% de la depuración de zidovudina oral. La vida media de zidovudina también se prolongó aproximadamente un 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación se deberán someter a vigilancia para detectar el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Los estudios de interacción han demostrado que cuando se administra conjuntamente fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o luego de irradiación corporal total para trasplante de médula ósea, no tiene lugar un compromiso clínicamente significativo de la absorción del fluconazol.

Los médicos deben estar conscientes de que no se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden ocurrir.

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

Finalmente, la Sala aclara que la indicación para el producto de la referencia es:

Indicaciones:

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección.

Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Cándida* distintas de *C. albicans*. Estas suelen ser resistentes (p. ej., *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una susceptibilidad reducida al fluconazol (*C. glabrata*).

Tales infecciones pueden requerir una terapia antimicótica alternativa secundaria al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de resistencia en varias especies de *Cándida* al fluconazol.

Por lo anterior, la Sala encuentra que el texto incluido lo considera apropiado, por tanto, recomienda al interesado realizar el trámite correspondiente para modificaciones de indicaciones.

**3.1.9.5 PRECEDEX® 100MCG/1ML
PRECEDEX® 400MCG/100ML (4MCG/ML)**

Expediente : 19906735
20084133
Radicado : 20241340868
20241340872
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada 1 mL contiene clorhidrato de dexmedetomidina 118 mcg equivalente a dexmedetomidina base 100,00 mcg

Cada frasco vial por 100 mL contiene clorhidrato de dexmedetomidina 472 mcg equivalente a dexmedetomidina base 400,0 mcg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión CDSv1.0_26May2023_v2, allegado mediante radicado No. 20241340868, 20241340872
- Inserto Versión CDSv1.0_26May2023_v2, allegado mediante radicado No. 20241340868, 20241340872

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita, modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto Versión CDSv1.0_26May2023_v2, allegados mediante Radicado No. 20241340868, 20241340872, para los medicamentos Precedex® 100 mcg/1 ml y Precedex® 400 mcg/100 ml (4 mcg/ml), principio activo dexmedetomidina, en las indicaciones: *“Está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos”*.

43

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Nueva dosificación:

Clorhidrato de dexmedetomidina únicamente debe ser administrado en hospitales o en unidades de terapia de día adecuadamente equipadas por médicos especialistas en anestesia o en el tratamiento de pacientes en cuidados intensivos. Clorhidrato de dexmedetomidina no deberá ser administrado por la persona que vaya a llevar a cabo el procedimiento quirúrgico o la técnica diagnóstica cuando se use para la sedación o la anestesia en los mismos.

Las funciones cardiovascular y respiratoria deben ser monitorizadas constantemente (por ejemplo, ECG, oxímetro de pulso) y deben estar disponibles en todo momento, los dispositivos necesarios para mantener abiertas las vías respiratorias, para la ventilación artificial y otros dispositivos de reanimación.

Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

El clorhidrato de dexmedetomidina se ha infundido continuamente en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación. No es necesario discontinuar PRECEDEX® antes de la extubación.

Dosis de carga

Para pacientes adultos, se recomienda que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina comience con una dosis de carga de 1,0 µg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento.

Para pacientes adultos ya intubados y sedados que están siendo trasladados desde una terapia de sedación alternativa, puede no requerirse una dosis de carga.

Dosis de mantenimiento

Para pacientes adultos, se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para obtener el nivel deseado de sedación para el efecto clínico óptimo.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe utilizar con precaución el clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento.

Sedación en procedimientos

Dosis de carga

Para pacientes adultos, se recomienda que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina comience con una dosis de carga de 1,0 µg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento.

Para pacientes adultos despiertos con intubación con fibra óptica: puede ser adecuada una infusión de carga de 1 µg/kg durante 10 minutos.

Para procedimientos menos invasivos como una cirugía oftálmica, puede ser adecuada una infusión de carga de 0,5 µg/kg administrada durante 10 minutos.

Pacientes de edad avanzada: Se debe considerar una reducción de dosis en la dosis de carga a 0,5 µg/kg durante 10 minutos en pacientes mayores de 65 años.

Dosis de mantenimiento

La infusión de mantenimiento generalmente se inicia de 0,6 a 0,7 µg/kg/h y se titula para obtener el nivel clínico deseado con dosis que van de 0,2 a 1,0 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel deseado de sedación.

Para pacientes adultos despiertos con intubación con fibra óptica: se recomienda una infusión de mantenimiento de 0,7 µg/kg/h hasta asegurar el tubo endotraqueal.

Pacientes de edad avanzada: Se debe considerar una reducción de la dosis de mantenimiento en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe utilizar con precaución el clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Se debe considerar una reducción de dosis tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos menores de 18 años no ha sido adecuadamente establecida, para la sedación procedimental o la sedación en UCI. Por lo tanto, PRECEDEX® no está recomendado en esta población.

Instrucciones para el uso/manipulación

Preparación de la solución

Siempre se debe mantener una técnica aséptica estricta durante la manipulación de dexmedetomidina.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Para administrar el clorhidrato de dexmedetomidina se deberá emplear un equipo/bomba de infusión controlada.

PRECEDEX® 100 µg/1 mL: Debe diluirse con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % para alcanzar la concentración requerida (4 µg /mL) antes de la administración. La preparación de las soluciones es la misma, ya sea para la dosis de carga o para la infusión de mantenimiento.

Para preparar la infusión, retirar 2 mL del concentrado de clorhidrato de dexmedetomidina y agregar a 48 mL de cloruro de sodio al 0.9% para totalizar 50 mL. La solución final tiene una concentración de 4 µg/mL. Agitar suavemente para mezclar bien. Después de la dilución, el clorhidrato de dexmedetomidina debe ser usado de inmediato y desechado después de 24 horas.

PRECEDEX® 400 µg/100 mL: Se suministran en recipientes de vidrio que contienen una solución de clorhidrato de dexmedetomidina premezclada y lista para usar en cloruro de sodio al 0,9 % en agua. No es necesaria ninguna dilución adicional de estas preparaciones ya que viene lista para infusión.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Administración del medicamento

El clorhidrato de dexmedetomidina es únicamente para uso en el hospital. El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser administrado solo por personas capacitadas en el manejo de pacientes en la unidad de cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos conocidos del clorhidrato de dexmedetomidina, los pacientes deben ser monitoreados continuamente (Cuidado Monitoreado de la Anestesia, MAC, por sus siglas en inglés) para detectar signos tempranos de hipotensión, hipertensión, bradicardia, depresión respiratoria, obstrucción de vía aérea, apnea, disnea y/o desaturación de oxígeno mientras reciben tratamiento con clorhidrato de dexmedetomidina. El oxígeno suplementario debe estar disponible inmediatamente y proporcionado cuando se indique.

Hipotensión, bradicardia y paro sinusal

Se han informado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina en voluntarios adultos jóvenes y sanos con alto tono vagal o con diferentes vías de administración, incluida la administración rápida intravenosa o en bolo.

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Algunos de estos casos resultaron fatales.

Dado que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por el estímulo vagal, los médicos deben estar preparados para intervenir. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por el clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar clorhidrato de dexmedetomidina a pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y/o disfunción ventricular severa. Debido a que el clorhidrato de dexmedetomidina disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica, y en pacientes de edad avanzada.

En ensayos clínicos donde otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos se administraron junto con clorhidrato de dexmedetomidina, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. No obstante, se debe tener precaución cuando dichos agentes se administran concomitantemente con clorhidrato de dexmedetomidina.

Hipertensión transitoria

Se ha observado hipertensión transitoria principalmente durante la dosis de carga en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos iniciales del clorhidrato de dexmedetomidina. El tratamiento de la hipertensión transitoria generalmente no es necesario, aunque la reducción de la tasa de infusión de carga puede ser deseable.

Excitabilidad

Se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina son excitables y están alerta cuando son estimulados. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Abstinencia

Unidad de Cuidados Intensivos

Con la administración hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 (5%) sujetos adultos tratados con clorhidrato de dexmedetomidina experimentaron al menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de suspender el estudio del medicamento y 7 (3%) sujetos adultos tratados con clorhidrato de dexmedetomidina experimentaron al menos 1 evento de 24 a 48 horas después del final

del estudio del medicamento. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

En sujetos adultos, se presentaron taquicardia e hipertensión, las cuales requirieron intervención en las 48 horas posteriores a la discontinuación del medicamento en estudio, con una frecuencia <5%. Si se presenta taquicardia y/o hipertensión después de la discontinuación de clorhidrato de dexmedetomidina, se recomienda terapia de apoyo.

Sedación en procedimientos

No se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción de la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina a corto plazo (<6 horas) en sujetos adultos.

Hipertermia

El clorhidrato de dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a métodos de enfriamiento tradicionales. PRECEDEX® debe ser discontinuado y la hipertermia debe ser manejada con medidas médicas convencionales.

Insuficiencia Hepática

Dado que la depuración del clorhidrato de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Riesgo de Mortalidad

El uso de dexmedetomidina por más de 24 horas se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes adultos en UCI críticamente enfermos de 63,7 años y menores en comparación con el cuidado habitual.

Convulsiones

La dexmedetomidina carece de la acción anticonvulsivante de algunos otros sedantes, y por tanto, no suprimirá la actividad convulsivante subyacente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en el embarazo

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados del uso de clorhidrato de dexmedetomidina en mujeres embarazadas. Se ha demostrado en estudios publicados que la dexmedetomidina atraviesa la barrera placentaria tanto en animales como en humanos.

La limitada información disponible del uso de clorhidrato de dexmedetomidina durante el embarazo no es suficiente para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos de nacimiento o abortos espontáneos. PRECEDEX® debe ser usado durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha reportado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con algún grado de discapacidad funcional en el nacimiento de algunos neonatos.

La administración perioperatoria de dexmedetomidina en mujeres embarazadas que recibieron anestesia general para la cesárea electiva se asoció con un mayor tiempo de recuperación clínica y extubación en comparación con otros agentes anestésicos.

Los efectos teratogénicos no fueron observados en ratas posterior a la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 5 al 16) con dosis de hasta 200 µg/kg (representando una dosis aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada por vía intravenosa en humanos basada en el área superficial corporal) o en conejos después de la administración intravenosa de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 6 al día 18) con dosis de hasta 96 µg/kg (representando aproximadamente la mitad de la exposición máxima humana a la dosis máxima recomendada basada en la comparación del área plasmática bajo la curva de tiempo). Sin embargo, la toxicidad fetal, como se evidenció por pérdidas postimplantación y un número reducido de crías vivas, fue observada en ratas a una dosis subcutánea de 200 µg/kg. La dosis sin efecto en ratas fue 20 µg/kg (representando una dosis menos que la dosis máxima intravenosa recomendada en humanos basada en la comparación del área superficial corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva cuando la dexmedetomidina fue administrada subcutáneamente a ratas preñadas a 8 y 32 µg/kg (representando una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada basada en una comparación de área superficial corporal) a partir del día de gestación 16 hasta el destete, se observaron menores pesos en las descendencias. Además, cuando se permitió el apareamiento de los descendientes del grupo de 32 µg/kg, se observó una toxicidad fetal y embrionaria elevada y un desarrollo motor retardado en los descendientes de segunda generación.

En un estudio en ratas preñadas, la transferencia placentaria de dexmedetomidina fue observada cuando se administró por vía subcutánea dexmedetomidina radiomarcada.

Uso en la lactancia

La dexmedetomidina es excretada en la leche humana, pero no se han realizado estudios que evalúen los efectos de la dexmedetomidina en lactantes y en la producción de leche materna.

Los beneficios para el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la dexmedetomidina de la madre y cualquier posible efecto adverso de la dexmedetomidina al lactante.

Una mujer en periodo de lactancia puede considerar la interrupción de la lactancia, así como extraerse y descartar la leche materna por 24 horas después de recibir dexmedetomidina, con el fin de minimizar la exposición potencial del neonato lactante al medicamento.

Efectos en la capacidad de conducir y operar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que la realización de actividades que requieran alerta mental, como la operación de un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede verse afectada por un tiempo posterior a la sedación.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes tablas enlistan las reacciones adversas al medicamento (ADRs, por sus siglas en inglés) por población de pacientes. Las reacciones adversas se agrupan por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) estándar y se enlistan por orden decreciente de seriedad médica.

Las reacciones adversas al medicamento en la población adulta de sedación en UCI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (población adulta de sedación en UCI; datos integrados)^a

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipocalemia, hiperglucemia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Agitación
Trastornos cardíacos	Bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Efusión pleural, edema pulmonar, sibilancia
Trastornos gastrointestinales	Boca seca
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia, edema periférico
Investigaciones	Disminución de la excreción urinaria

a. Los datos de seguridad para la indicación de sedación en UCI están basados en un conjunto de datos agrupados de eventos adversos por todas las causas de 12 estudios clínicos (8 con la administración de dexmedetomidina por ≤24 horas y 4 con la administración de dexmedetomidina por >24 horas; Estudios: W97-245/; W97-246/; 1999-016/; 2001-001/; DEX-96-017/; W97-249/; W98-263/264/; W98-274/; W99-294/; W99-302/; W99-314/; W99-315/).

Las reacciones adversas al medicamento en la población adulta de sedación en procedimientos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento (población adulta de sedación en procedimientos; datos integrados)^a

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos cardíacos	Bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náusea, boca seca

a. Los datos de seguridad para la indicación de sedación en procedimientos están basados en un conjunto de datos agrupados de eventos adversos por todas las causas de 2 estudios clínicos (Estudios: 2005-005, 2005-006).

Informes posteriores a la comercialización

Además de los eventos informados durante los estudios clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento durante el uso de clorhidrato de dexmedetomidina posterior a la aprobación.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del metabolismo y nutrición	Acidosis, hipoglucemia, hipernatremia
Trastornos psiquiátricos	Delirio, alucinación
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular (AV), infarto al miocardio, arritmia
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Apnea, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Vómito
Trastornos renales y urinarios	Poliuria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Sed

Sobredosis

La tolerabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina se evaluó en un estudio en el que se les administraron dosis iguales y superiores a la dosis recomendada de 0,2 a 0,7 µg/kg/h a sujetos adultos sanos. La concentración máxima en sangre alcanzada en este estudio fue aproximadamente 13 veces el límite superior del rango terapéutico. Los efectos más notables observados en dos sujetos que alcanzaron las concentraciones plasmáticas más elevadas fueron bloqueo AV de primer grado y bloqueo cardíaco de segundo grado. No se observó ningún compromiso hemodinámico con el bloqueo AV y el bloqueo cardíaco se resolvió espontáneamente en un minuto.

Cinco pacientes adultos recibieron una sobredosis de clorhidrato de dexmedetomidina en los estudios de sedación en la unidad de cuidados intensivos. Dos de estos pacientes no tenían síntomas reportados; un paciente recibió una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos (el doble de la dosis de carga recomendada) y un paciente recibió una infusión de mantenimiento de 0,8 µg/kg/h. Otros dos pacientes que recibieron una dosis de carga de 2 µg/kg durante 10 minutos, presentaron bradicardia y/o hipotensión. Un paciente que recibió una dosis de carga en bolo de clorhidrato de dexmedetomidina sin diluir (19,4 µg/kg), presentó paro cardíaco del cual fue reanimado de manera exitosa.

Abuso y dependencia

Dependencia

El potencial de dependencia del clorhidrato de dexmedetomidina no se ha estudiado en humanos. Sin embargo, dado que los estudios en roedores y primates han demostrado que el clorhidrato de dexmedetomidina exhibe acciones farmacológicas similares a las de la clonidina, es posible que el clorhidrato de dexmedetomidina produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina tras la interrupción abrupta.

Nuevas interacciones:

Anestésicos, sedantes, hipnóticos, opiáceos

Es probable que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opiáceos, produzca un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de dexmedetomidina y el isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con clorhidrato de dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina o el anestésico, sedante, hipnótico u opiáceo concomitante.

Bloqueantes neuromusculares

En un estudio de 10 voluntarios adultos sanos, la administración de clorhidrato de dexmedetomidina durante 45 minutos a una concentración plasmática de 1 ng/mL no provocó aumentos clínicamente significativos en la magnitud del bloqueo neuromuscular asociado con la administración de rocuronio.

Medicamentos con actividad cardiovascular

Se debe considerar la posibilidad de efectos bradicárdicos e hipotensivos aumentados en pacientes que reciben otros medicamentos que causen estos efectos, por ejemplo, betabloqueantes, aunque los efectos adicionales en un estudio de interacción con esmolol fueron modestos.

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

**3.1.9.6 ZYVOXID® 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE
ZYVOXID® 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19907394
19909516
Radicado : 20241340870
20241340873
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada mL de solución contiene linezolid 2 mg
Cada tableta recubierta contiene linezolid 600 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable
Tableta recubierta

Indicaciones:
Tratamiento alternativo de infecciones cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos susceptibles incluyendo aquellos asociados con bacteremia concurrentes como: neumonía adquirida en comunidades y neumonía nosocomial. Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por Staphylococcus aureus resistente y sensibles a meticilina, infecciones por enterococcus resistentes a vancomicina. Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno gram negativo. Puede ser utilizado en niños.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión CDSv14.0_21Jul2023 + EU SmPC_17Jun2024 _v1, allegado mediante radicado No. 20241340870, 20241340873
- Inserto Versión CDSv14.0_21Jul2023 + EU SmPC_17Jun2024 _v1, allegado mediante radicado No. 20241340870, 20241340873

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241340870 / 20241340873 se solicita modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información para prescribir e inserto, ambos, versión CDSv14.0_21Jul2023 + EU SmPC_17Jun2024 _v1, allegados mediante Radicado No. 20241340870, 20241340873.

53

Acta No. 04 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala encuentra que en general se trata de cambios editoriales y que se adiciona como reacción adversa rabdomiólisis, con base en revisión de literatura. El interesado incluye posología para infección no complicada de piel y tejidos blandos, la cual no fue aprobada en Acta No. 16 de 2023 SEM numeral 3.1.9.3 debido a que la Sala considera que, si bien el medicamento es eficaz y seguro en esta condición, por el blanco microbiológico de linezolid, este se debe reservar para uso en infecciones complicadas en ámbito hospitalario.

Por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas y no incluir como indicación ni posología infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, con la siguiente información así:

Nueva dosificación:

Los pacientes en quienes la terapia se inicia con linezolid en inyección, se pueden cambiar a linezolid en tabletas sin necesidad de ajustar la dosificación.

Tabla 1. Recomendaciones de dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteriemia concurrente	600 mg IV u oral* cada 12 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteriemia concurrente		
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, incluida la bacteriemia		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina, y las que	600 mg IV u oral* cada 12 horas	14 a 28

* Dosificación oral usando tabletas de linezolid

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para los niños (desde el nacimiento* hasta los 11 años)

Indicación	Dosificación y vía de administración	Duración recomendada del tratamiento (días consecutivos)
Neumonía nosocomial, incluida la bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	10 a 14
Neumonía adquirida en la comunidad, incluida la bacteriemia concurrente		
Infecciones de piel y tejidos blandos, incluida la bacteriemia concurrente		
Infecciones por enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina, y las que tienen bacteriemia concurrente	10 mg/kg IV u oral† cada 8 horas	14 a 28

* Los recién nacidos prematuros menores de 7 días de edad (edad gestacional menor de 34 semanas) tienen valores más bajos de depuración sistémica del linezolid y valores más grandes de ABC que muchos recién nacidos a término y lactantes mayores. Hacia los 7 días de edad, los valores de depuración del linezolid y ABC son similares a los de los recién nacidos a término y lactantes mayores.

† Dosificación oral usando linezolid en tabletas.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días. La seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra por períodos superiores a 28 días no se han establecido.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

Pacientes con insuficiencia renal: No se necesita hacer ajustes en la dosificación.

Pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, depuración de creatinina, CLCR <30 mL/min):

No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Debido a que se desconoce la importancia clínica de una exposición alta (hasta 10 veces) a los dos metabolitos primarios de linezolid en pacientes que tienen insuficiencia renal grave, linezolid se debe usar con especial precaución en estos pacientes y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Dado que aproximadamente el 30% de la dosis de linezolid se remueve durante 3 horas de hemodiálisis, el linezolid se deberá dar después de la diálisis a los pacientes que reciben este tratamiento. Los metabolitos primarios del linezolid se remueven hasta cierto punto con la hemodiálisis, pero las concentraciones de estos metabolitos siguen siendo

considerablemente más altas después de la diálisis que las que se observan en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal de leve a moderada.

En consecuencia, se deberá usar el linezolid con especial precaución en pacientes que tienen insuficiencia renal grave que se encuentran en diálisis y sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Hasta la fecha no hay experiencia con la administración del linezolid en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o tratamientos alternos para la insuficiencia renal (diferentes de la hemodiálisis).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se necesita hacer ajustes en la dosificación. Sin embargo, la información clínica es limitada y se recomienda usar el linezolid en estos pacientes sólo cuando se considera que el beneficio previsto sobrepasa al riesgo teórico.

Linezolid en inyección

El linezolid en inyección se administra en infusión intravenosa en un periodo de 30 a 120 minutos. No se usará la bolsa de infusión intravenosa para conexiones en serie. No se deben introducir aditivos en la solución intravenosa. Si el linezolid en inyección se va a administrar concomitantemente con otro medicamento, cada medicamento se deberá administrar por separado, de acuerdo con la dosificación y vía de administración recomendadas para cada producto.

El linezolid en inyección fue físicamente incompatible con los siguientes medicamentos cuando se combinaron en administración simulada en Y: anfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, diazepam, pentamidina isetionato, fenitoína sódica, eritromicina lactobionato y trimetoprimasulfametoxazol.

El linezolid en inyección fue químicamente incompatible cuando se combinó con ceftriaxona sódica.

Soluciones en infusión compatibles:

Inyección de dextrosa al 5%

Inyección de cloruro de sodio al 0,9%

Inyección de lactato de Ringer"

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de garantizar el uso racional del medicamento y reducir la posibilidad de resistencia, se recomienda que la iniciación del tratamiento se haga a nivel hospitalario.

En algunos pacientes que recibieron linezolid se informó de una mielosupresión reversible (anemia, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia) que puede ser dependiente de la duración de la terapia. Puede ocurrir trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos no a diálisis, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se debe considerar la vigilancia con hemograma completo en

los pacientes que corren un alto riesgo de sangrado, que tienen mielosupresión preexistente, que tienen insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada a grave, que reciben medicaciones concomitantes que pueden reducir los niveles de hemoglobina o el recuento o la función de las plaquetas, o que reciben linezolid durante más de 2 semanas.

Se ha informado de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo linezolid, con una gravedad que puede variar de leve a potencialmente mortal.

La diarrea asociada con el *Clostridium difficile* (DACD) ha sido informada con el uso de prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo linezolid, con una gravedad que puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual conduce a un crecimiento excesivo del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxinas causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar el diagnóstico de DACD en todos los pacientes que presenten diarrea luego del uso de un antibiótico. Se debe hacer una historia clínica detallada ya que se ha informado de la aparición de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha informado de casos de neuropatía periférica y neuropatía óptica en pacientes tratados con linezolid, principalmente en aquellos pacientes tratados por un tiempo más largo que la duración máxima recomendada de 28 días. En los casos de neuropatía óptica que avanzaron hasta la pérdida de la visión, los pacientes recibieron tratamiento durante periodos prolongados que superaron la duración máxima recomendada.

Si aparecen síntomas de trastornos visuales, como cambios en la agudeza visual, cambios en la visión del color, visión borrosa, o defecto del campo visual, se recomienda practicar una evaluación oftalmológica cuanto antes. La función visual se debe vigilar en todos los pacientes que toman linezolid durante periodos prolongados (mayores o iguales a 3 meses) y en todos los pacientes que reporten la aparición de síntomas visuales cualquiera que sea la duración de la terapia con linezolid. En caso de que sobrevenga neuropatía periférica u óptica, se deberá evaluar el uso continuado de linezolid en estos pacientes contra los posibles riesgos.

Se ha informado de acidosis láctica con el uso del linezolid. Los pacientes que presentan náuseas o vómito recurrentes, acidosis inexplicada o un nivel bajo de bicarbonato mientras reciben linezolid deben recibir atención médica inmediata.

Se ha informado de casos de convulsiones que ocurren raramente en pacientes tratados con linezolid. En la mayoría de estos casos, se informó de antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para convulsiones.

Se ha informado de reportes espontáneos de síndrome de la serotonina asociado con la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos, incluidos los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y opioides.

Cuando la administración concomitante de Zyvoxid y agentes serotoninérgicos se considera apropiada desde el punto de vista clínico, los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia en busca de los signos y síntomas del síndrome de la serotonina como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si ocurren signos o síntomas, el médico debe considerar suspender ya sea uno o ambos agentes. Si el agente serotoninérgico concomitante se suspende, se pueden observar síntomas de discontinuación.

Se ha informado de rabdiomiólisis con el uso de linezolid. Si se observan signos y síntomas de rabdiomiólisis, linezolid debe ser discontinuado y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Hiponatremia y/o Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH): Se han observado casos posteriores a la comercialización de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en pacientes tratados con linezolid. En los casos informados, los signos y síntomas incluyeron confusión, somnolencia, debilidad generalizada y, en casos graves, provocaron insuficiencia respiratoria e incluso la muerte. Monitoree los niveles de sodio sérico regularmente en ancianos, en pacientes que toman diuréticos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia y/o SIADH mientras toman linezolid. Si se presentan signos y síntomas de hiponatremia y/o SIADH, suspenda linezolid e instituya las medidas de apoyo adecuadas.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de rifampicina con linezolid produjo una disminución del 21% en la C_{máx} de linezolid y una disminución del 32% en el ABC de linezolid. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Linezolid no tiene actividad clínica contra los patógenos gramnegativos y no está indicado para el tratamiento de las infecciones gramnegativas. Se requiere terapia gramnegativa específica si un patógeno gramnegativo concomitante es documentado o sospechado. Linezolid debe ser utilizado con especial precaución en pacientes en alto riesgo de infecciones sistémicas que pueden llegar a ser fatales, tal como aquellas infecciones relacionadas con los catéteres venosos centrales en las unidades de cuidado intensivo. Linezolid no está aprobado para el tratamiento de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

La administración de linezolid en ausencia de una infección bacteriana demostrada, es poco probable que proporcione beneficios al paciente, y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antimicrobianos.

Estudio Clínico en Infecciones del Torrente Sanguíneo Grampositivas Relacionadas con el Catéter

Un estudio clínico abierto, aleatorizado, fue realizado en pacientes adultos con infecciones del torrente sanguíneo grampositivas relacionadas con el catéter, comparando linezolid (600 mg cada 12 h IV/vía oral) con vancomicina 1 g IV cada 12 h u oxacilina 2 g IV cada 6 h/dicloxacilina 500 mg vía oral cada 6 h con una duración de tratamiento de 7 a 28 días. Las tasas de mortalidad en este estudio fueron de 78/363 (21,5%) y 58/363 (16,0%) para linezolid y el medicamento de comparación, respectivamente. Basado en los resultados de una regresión logística, la proporción de la probabilidad estimada (odds ratio) es de 1,426 [95%CI 0,970; 2,098]. Mientras que la causalidad no ha sido establecida, esta desproporción observada ocurrió principalmente en los pacientes tratados con linezolid en quienes las infecciones fueron causadas ya sea por patógenos gramnegativos, la mezcla de patógenos gramnegativos y grampositivos, o cuando no se identificó ningún patógeno al inicio. Los pacientes asignados aleatoriamente para recibir linezolid que tenían solamente una infección grampositiva al inicio, incluyendo el subgrupo de pacientes con bacteriemia grampositiva, presentaron una tasa de supervivencia similar al del agente comparador.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción realizados en ratones y ratas tratados con linezolid no mostraron evidencia de efectos teratogénicos. Se observó toxicidad fetal leve en ratones únicamente en niveles de dosis tóxicas maternas. En ratas, la toxicidad fetal se manifestó por disminución del peso corporal fetal y menor osificación de las estérnebras (lo cual se ve a menudo en asociación con la disminución del peso corporal). En ratas se observó menor supervivencia de las crías y retardos leves de la maduración. Cuando estas mismas crías se aparearon mostraron evidencia de un aumento reversible y relacionado con la dosis en las pérdidas preimplantación.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por esta razón, el linezolid se usará durante embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

El linezolid disminuye la fertilidad de las ratas macho.

El linezolid se transfirió a la leche materna de ratas de laboratorio en periodo de lactancia. Sin embargo, no se sabe si el linezolid se excreta por la leche humana. En consecuencia, se debe tener precaución cuando se administre linezolid a mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No se ha hecho una evaluación sistemática del efecto del linezolid sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Se debe advertir a los pacientes que pueden presentar mareos o síntomas de alteración visual mientras reciben linezolid, y se les debe aconsejar no conducir ni utilizar maquinaria si ocurre cualquiera de estos síntomas.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente tabla proporciona una lista de reacciones adversas a medicamentos con frecuencia basada en datos de todas las causalidades de estudios clínicos que incluyeron a más de 6000 pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta por 28 días. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron diarrea (8,9%), náusea (6,9%), vómito (4,3%) y cefalea (4,2%).

Los acontecimientos adversos relacionados con el medicamento notificados con mayor frecuencia que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron cefalea, diarrea, náusea y vómito. Alrededor del 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento porque experimentaron un evento adverso relacionado con el medicamento.

Las reacciones adversas adicionales notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización se incluyen en la tabla.

Se han observado y notificado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con linezolid con las siguientes frecuencias: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Raro $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal, infecciones fúngicas	Colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa*, vaginitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia*, anemia*†	Pancitopenia*, leucopenia*, neutropenia, eosinofilia	Anemia sideroblástica*		Mielosupresión*

Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiponatremia	Acidosis láctica*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, alteración del gusto (sabor metálico), mareo	Convulsiones*, neuropatía periférica*, hipoestesia, parestesia			Síndrome de la serotonina**
Trastornos oculares		Neuropatía óptica*, visión borrosa*	Cambios en el defecto de campo visual*		Neuritis óptica*, pérdida de visión*, cambios en la agudeza visual*, cambios en la visión del color*
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus			
Trastornos cardíacos		Arritmia (taquicardia)			
Trastornos vasculares	Hipertensión	Ataque isquémico transitorio, flebitis, tromboflebitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal localizado o generalizado, estreñimiento, dispepsia.	Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, sequedad bucal, glositis, heces blandas, estomatitis,	Decoloración superficial de los dientes		
		decoloración o trastorno de la lengua			
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática anormal; aumento de AST, ALT o fosfatasa alcalina	Incremento de la bilirrubina total			

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción	Angioedema, urticaria, dermatitis bullosa, dermatitis, diaforesis	Necrólisis epidérmica tóxica#, síndrome de Stevens-Johnson#, vasculitis por hipersensibilidad		Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios	Aumento de BUN	Falla renal, aumento de la creatinina, poliuria			
Trastornos del sistema reproductor y la mama		Trastorno vulvovaginal			
Trastornos generales y del sitio de administración	Fiebre, dolor localizado	Escalofríos, fatiga, dolor en el sitio de inyección, aumento de la sed			
Investigaciones	<u>Química</u> Aumento de LDH, creatina quinasa, lipasa, amilasa o glucosa sin ayuno. Disminución de	<u>Química</u> Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucosa sin ayuno.			

	proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato. <u>Hematología</u> Aumento de neutrófilos o eosinófilos. Disminución de la hemoglobina, el hematocrito o el recuento de glóbulos rojos. Aumento o disminución del recuento de plaquetas o glóbulos blancos.	Aumento o disminución de cloruro. <u>Hematología</u> Aumento de recuento de reticulocitos. Disminución de neutrófilos.			
--	--	--	--	--	--

* Ver sección 4.4.

** Ver secciones 4,3 y 4,5

Frecuencia estimada de reacciones adversas utilizando "La Regla de 3"

† Ver abajo

Las siguientes reacciones adversas a linezolid fueron consideradas graves en casos raros: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

†En ensayos clínicos controlados en los que se administró linezolid durante periodos de hasta 28 días de tratamiento, el 2,0 % de los pacientes notificaron anemia. En un programa de uso compasivo de pacientes con infecciones potencialmente mortales y con comorbilidades subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia cuando recibieron linezolid ≤ 28 días fue del 2,5% (33/1326) comparado con el 12,3% (53/430) cuando fueron tratados durante >28 días. La proporción de casos notificados de anemia grave relacionados con el medicamento y que requirieron transfusión sanguínea fue del 9% (3/33) en pacientes tratados ≤ 28 días y del 15% (8/53) en aquellos tratados durante >28 días.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid para los pacientes pediátricos difiera del de adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

Finalmente, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2023 SEM numeral 3.1.9.3 en el sentido de que las indicaciones para el principio activo linezolid son:

Tratamiento alternativo de infecciones complicadas cuando se conozca o sospeche que son causadas por organismos Gram positivos susceptibles a linezolid incluidas aquellas asociadas con bacteriemia concurrente (neumonía adquirida en comunidad; neumonía nosocomial o infecciones de piel y tejidos blandos, incluidas infecciones del pie diabético, infecciones estreptocócicas, infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente y sensible a meticilina, infecciones por Enterococos resistentes a Vancomicina). Terapia combinada si está documentado o se sospecha la presencia de un patógeno Gram negativo. Puede ser utilizado en niños.

Para determinar si linezolid es un tratamiento apropiado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la información sobre la prevalencia de la resistencia a los antibióticos entre las bacterias grampositivas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

**3.1.9.7 LENVIMA® 10 MG
 LENVIMA® 4 MG**

Expediente : 20149117
 20165217
Radicado : 20241347127
 20241347130
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a lenvatinib 10 mg

Cada cápsula dura contiene lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a lenvatinib 4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irresecable clasificados en la etapa b o c en base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona (BCLC) ECOG 0-1 Child-Pugh A.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir e Inserto Versión 2_Basado en CCDSV17-2024, allegado mediante radicado No. 20241347127, 20241347130

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241347127 / 20241347130 se solicita modificación de dosificación / posología y precauciones y advertencias para lenvatinib cápsula dura por 4 o 10 mg (Lenvima®) que tiene aprobadas las indicaciones *“Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo; Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irresecable clasificados en la etapa b o c en base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona (BCLC) ECOG 0-1 Child-Pugh A”*; así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 2_Basado en CCDSV17-2024, allegado mediante Radicado No. 20241347127, 20241347130.

La Sala encuentra que el interesado reorganiza y actualiza información, sin embargo, no diferencia bien los ajustes de posología y poblaciones especiales para cada indicación; adicionalmente, en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1., se aprobó la indicación *“Carcinoma Endometrial: Lenvatinib (Lenvima®), en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa”*. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que actualice y reorganice la información farmacológica, incluyendo la nueva indicación con la información correspondiente y presentando la posología, ajustes posológicos y poblaciones especiales para cada indicación por separado. Por tanto, debe realizar el trámite correspondiente de modificación de indicaciones.

3.1.9.8 SPIVA® MCT - LCT

Expediente : 20007502
 Radicado : 20251019145
 Fecha : 29/01/2025
 Interesado : BAXTER PHARMACEUTICALS INDIA PRIVATE LIMITED

Composición: Cada mL contiene propofol 10 mg

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

Inducción y mantenimiento de la anestesia.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión rsi_2024sep18, allegado mediante radicado No. 20251019145

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita, en el marco del Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de inserto Versión rsi_2024sep18, allegado mediante Radicado No. 20251019145, para el medicamento Spiva® MCT – LCT, principio activo Propofol, en las indicaciones: *“Inducción y mantenimiento de la anestesia”*.

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

Nueva dosificación:

Propofol únicamente debe ser administrado en hospitales o en unidades de terapia de día adecuadamente equipadas por médicos especialistas en anestesia o en el tratamiento de pacientes en cuidados intensivos. Propofol no deberá ser administrado por la persona que vaya a llevar a cabo el procedimiento quirúrgico o la técnica diagnóstica cuando se use para la sedación o la anestesia en los mismos.

Las funciones cardiovascular y respiratoria deben ser monitorizadas constantemente (por ejemplo, ECG, oxímetro de pulso) y deben estar disponibles en todo momento, los dispositivos necesarios para mantener abiertas las vías respiratorias, para la ventilación artificial y otros dispositivos de reanimación.

Propofol es para administración intravenosa. Generalmente se requieren agentes analgésicos suplementarios además de Propofol. La dosis debe ser individualizada en función de la respuesta del paciente.

Se recomienda que solo se use Propofol 10 mg/ml, si se usan inyecciones en bolo repetidas.

DOSIFICACIÓN

Adultos

Inducción de la anestesia general

En adultos sanos, se recomienda titular Propofol en un rango de 20 mg a 40 mg cada 10 segundos, mediante inyección en bolo o infusión) con base en la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal. La dosis total requerida puede reducirse mediante tasas de administración más bajas (20 – 50 mg/min). A lo largo de esta edad, el requisito será generalmente menor.

En pacientes con ASA de grados 3 y 4, se deben utilizar tasas de administración más bajas (aproximadamente 20 mg cada 10 segundos).

En pacientes mayores de 55 años se requieren dosis más bajas y que sea necesario reducir la velocidad de administración. La reducción debe tener en cuenta el estado físico y la edad del paciente. Tanto la dosis como la tasa de administración depende de la respuesta del paciente.

Mantenimiento de la anestesia general

La anestesia puede mantenerse administrando Propofol mediante infusión continua o mediante inyecciones repetidas en bolo para mantener la profundidad de la anestesia requerida.

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora mediante perfusión continua.

Si se emplea una técnica que involucre inyecciones en bolo repetidas, se pueden administrar incrementos de 25 mg a 50 mg de acuerdo con la necesidad clínica.

En pacientes mayores de 55 años se requieren dosis más bajas y que sea necesario reducir la velocidad de administración. Es necesaria una reducción adicional de la dosis y de la velocidad de perfusión en pacientes con ASA de grados 3 y 4. La administración rápida en bolo (único o repetido) con SPIVA MCT-LCT no debe utilizarse en personas de edad avanzada, ya que esto puede producir depresión cardiopulmonar.

Sedación de pacientes sometidos a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos

Para la sedación de pacientes sometidos a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos, SPIVA MCT-LCT debe administrarse por perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes.

Normalmente puede alcanzarse una sedación satisfactoria con dosis en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal por hora. La administración de propofol para sedación en pacientes adultos en Cuidados Intensivos, no debe exceder 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal/h a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

En pacientes mayores es necesario reducir la velocidad de administración. Es necesaria una reducción adicional de la dosis y de la velocidad de perfusión en pacientes con ASA de grados 3 y 4. La administración rápida de bolo (único o repetido) no debe utilizarse en ancianos, ya que esto puede provocar depresión cardiopulmonar.

No se recomienda la administración de SPIVA MCT-LCT mediante el sistema de Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación consciente para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos

Para proporcionar sedación para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos, las tasas de administración deben individualizarse y ajustarse a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requerirán de 0.5 a 1mg/Kg durante 1 a 5 minutos para iniciar la sedación.

El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol al nivel deseado de la sedación. La mayoría de los pacientes requerirán de 1.5 a 4.5 mg/Kg/h. Además de la infusión, la administración en bolo de 10 a 20mg de Propofol se puede usar si se requiere un aumento rápido en la profundidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años, también puede ser necesaria una dosis más baja. En pacientes con ASA de grados 3 y 4, la tasa de administración y la dosis pueden necesitar reducirse adicionalmente. No se debe utilizar la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

No se recomienda la administración de SPIVA MCT-LCT mediante el sistema de Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación consciente.

Población pediátrica

Niños mayores de 1 mes

Inducción de la Anestesia general

No se recomienda el uso de Propofol en bebés menores de 1 mes de edad.

Cuando se usa para inducir la anestesia en niños, se recomienda administrar Propofol lentamente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso corporal para la inducción de la anestesia. En niños menores, especialmente entre 1 mes y 3 años, la dosis requerida puede ser más alta (2,5 – 4 mg de propofol/kg de peso corporal).

El uso de Propofol está contraindicado para sedación de pacientes de 16 años o menores en cuidados intensivos.

Se recomiendan dosis menores para pacientes con ASA de grados 3 y 4.

No se aconseja la administración de SPIVA MCT-LCT mediante el sistema de Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la inducción o mantenimiento de la anestesia general en niños, ni en la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Mantenimiento de la Anestesia general

No se recomienda el uso de Propofol en bebés menores de un mes de edad.

Se puede mantener la anestesia mediante la administración de SPIVA MCT-LCT por perfusión o por inyecciones repetidas en bolo para mantener la profundidad de anestesia requerida. La velocidad de administración varía considerablemente entre pacientes, pero velocidades del rango de 9 a 15 mg/kg de peso corporal/h generalmente logran una anestesia satisfactoria. En niños menores, especialmente entre 1 mes y 3 años, la dosis necesaria puede ser más alta.

Se recomiendan dosis menores para pacientes con ASA de grados 3 y 4.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos

No se recomienda el uso de Propofol en menores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 – 9 mg/kg/h de propofol.

La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA de grados 3 y 4 pueden requerirse dosis más bajas.

Los niños en particular tienen mayor riesgo de sufrir el síndrome de “sobrecarga de grasa”. Por lo tanto, se deben monitorizar los niveles sanguíneos de lípidos en los niños que reciben Propofol. Habitualmente se requerirá analgesia suplementaria.

Después de la infusión de propofol, la dosis debe reducirse gradualmente para disminuir el riesgo de síntomas de abstinencia.

MÉTODO DE ADMINISTRACION

SPIVA MCT-LCT se administra por vía intravenosa, incluso sin diluir en jeringas de plástico o viales de vidrio, o también se puede usar diluido únicamente con solución de dextrosa al 5% intravenosa, en bolsas de infusión de PVC o viales de vidrio para infusión.

Las diluciones, que no deben exceder 1 en 5 (2mg de Propofol/ml) deben prepararse de forma aséptica inmediatamente antes de la administración. La mezcla es estable hasta por 6 horas.

Propofol sin diluir o diluido, se puede usar con una variedad de técnicas de control de infusión. Pero el uso de un solo equipo de administración no evitará el riesgo de una infusión accidental y descontrolada de grandes volúmenes de Propofol diluido. Cuando se usa Propofol sin diluir para mantener la anestesia, se recomienda que siempre se utilicen equipos como bombas de jeringa o bombas de infusión volumétrica para controlar las velocidades de infusión. Se debe incluir una bureta, un contador de gotas o una bomba volumétrica en línea de infusión para evitar el riesgo de una infusión accidental y descontrolada de grandes volúmenes de Propofol diluido. El riesgo de infusión no controlada debe tenerse en cuenta al decidir la cantidad máxima de Propofol en la bureta.

Propofol puede administrarse, mediante una pieza en Y cerca del lugar de la inyección, con solución inyectable de dextrosa al 5%, cloruro de sodio al 0.9%, o dextrosa al 4% con cloruro de sodio al 0.18% en infusión intravenosa.

Para reducir el dolor de la inyección durante la inducción de la anestesia, se puede mezclar SPIVA MCT-LCT con lidocaína inmediatamente antes de la administración (20 partes de SPIVA MCT-LCT con hasta 1 parte de lidocaína al 1%).

Nuevas contraindicaciones:

Propofol no se debe usar en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a la soya, al cacahuete, o a alguno de los excipientes.

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria.

Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Nuevas precauciones y advertencias:

SPIVA MCT-LCT debe ser administrado por profesionales especialistas en anestesia o, en su caso, por médicos capacitados en el cuidado de pacientes en terapia intensiva. Deben

estar disponibles en todo momento equipos para mantener libres las vías respiratorias, de ventilación artificial y suministro de oxígeno, así como otros equipos de reanimación.

Al administrar Propofol, los pacientes deben estar continuamente monitorizados para detectar en forma temprana signos iniciales de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

SPIVA MCT-LCT no debe ser administrado por la persona que realiza el procedimiento quirúrgico o de diagnóstico.

Se ha reportado abuso y dependencia de propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Como sucede con otros agentes sedantes, cuando Propofol se utiliza para la sedación durante procedimientos quirúrgicos, pueden producirse movimientos involuntarios en los pacientes. En los procedimientos que requieren un paciente inmóvil, estos movimientos pueden poner en peligro el éxito de la operación.

El dolor local que puede presentarse durante la fase de inducción de la anestesia con Propofol puede minimizarse utilizando las venas grandes del antebrazo y de la fosa antecubital o mediante la coadministración de lidocaína.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Propofol en bebés menores de 1 mes de edad, ya que esta población de pacientes no se ha investigado completamente. Los datos farmacocinéticos indican que el aclaramiento se reduce considerablemente en recién nacidos con una variabilidad inter-individual muy alta. Al administrar las dosis recomendadas para niños de más edad podría producirse una sobredosis relativa dando lugar a una depresión cardiovascular grave.

No se recomienda la administración de SPIVA MCT-LCT 10 mg/ml para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Propofol no debe utilizarse en pacientes de 16 años o menores para la sedación en cuidados intensivos, ya que no se ha demostrado la seguridad y eficacia del propofol para la sedación en este grupo de edad (ver sección Contraindicaciones).

Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos

El uso de perfusiones de emulsión de propofol para la sedación en cuidados intensivos (UCI) se ha asociado con un conjunto de alteraciones metabólicas y fallos orgánicos sistémicos que pueden provocar la muerte. Además, se han notificado casos de combinaciones de los siguientes efectos: acidosis metabólica, rabdomiólisis, hipercalcemia, hepatomegalia, fallo renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo

Brugada (segmento ST elevado y onda T negativa) y fallo cardíaco rápidamente progresivo que normalmente no responde a tratamiento de soporte inotrópico. Las combinaciones de estos acontecimientos se han denominado como “síndrome de perfusión de propofol”. Estos acontecimientos se han observado mayoritariamente en pacientes con lesiones cefálicas graves y un aumento de la presión intracraneal, en niños con infecciones del tracto respiratorio que han recibido dosis superiores a las recomendadas en adultos para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos parecen ser los siguientes: disminución del oxígeno que llega a los tejidos, daño neurológico grave y/o sepsis, altas dosis de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos: vasoconstrictores, esteroides, inotrópicos y/o propofol (por lo general a dosis de Propofol mayores de 4 mg/kg/h durante más de 48 horas).

El equipo médico deberá permanecer alerta ante estos posibles efectos adversos en pacientes con los factores de riesgo anteriores y considerar la interrupción inmediata de la administración de propofol ante los primeros signos de aparición de los síntomas referidos anteriormente. Todos los agentes sedantes y terapéuticos utilizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), deben ser ajustados para mantener el suministro de oxígeno óptimo y los parámetros hemodinámicos. Se deberá proporcionar tratamiento apropiado a los pacientes con presión intracraneal elevada, con el fin de mantener la presión de perfusión cerebral durante estas modificaciones del tratamiento.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que, si es posible, no se debe superar la dosis de 4 mg/kg/h.

Se deben tomar las debidas precauciones en pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos y otras condiciones en las que las emulsiones lipídicas deban emplearse cuidadosamente.

Se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de lípidos si se administra Propofol a pacientes que presentan riesgo particular de sobrecarga lipídica. Si la monitorización indica que los lípidos no se están eliminando adecuadamente del organismo, la administración de SPIVA MCT-LCT, en consecuencia, debe ajustarse. Si el paciente está recibiendo otro lípido intravenoso en forma simultánea, se debe reducir su dosis para tomar en cuenta la cantidad de lípidos administrados como parte de la formulación de SPIVA MCT-LCT: 1ml contiene alrededor de 0,1g de lípidos.

Precauciones adicionales

Se debe tener precaución en pacientes con patología mitocondrial. En estos pacientes podría producirse exacerbación de su patología cuando son sometidos a anestesia, a cirugía y a cuidados intensivos. En estos pacientes se recomienda el mantenimiento de normotermia, aporte de carbohidratos y una buena hidratación. La presentación temprana de exacerbación de la patología mitocondrial y del “síndrome de perfusión de propofol” podría ser similar.

Antes de dar de alta al paciente, es necesario prever un período adecuado para asegurar su recuperación completa después de la anestesia general. Muy raramente, el uso de propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas.

Los efectos del propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).

Durante la inducción de la anestesia pueden ocurrir hipotensión y apnea pasajera, dependiendo de la dosis y el uso previo de medicamentos y otros agentes.

Al igual que con otros anestésicos intravenosos, se deben tomar precauciones en pacientes con afecciones cardíacas, respiratorias, renales o que presenten daño hepático o en pacientes hipovolémicos o debilitados. El aclaramiento del propofol depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que disminuya el gasto cardíaco reducirá también el aclaramiento del propofol.

SPIVA MCT-LCT carece de actividad vagolítica, pero se ha asociado con bradicardia, ocasionalmente profunda y asistolia. Debe considerarse la administración intravenosa de un anticolinérgico antes de la inducción o durante la mantención de la anestesia, especialmente en situaciones en las cuales el tono vagal debe predominar o cuando el Propofol sea utilizado junto con otros agentes susceptibles de causar bradicardia.

Durante la administración en bolo para procedimientos quirúrgicos, se debe tener cuidado extremo en pacientes con insuficiencia pulmonar aguda o depresión respiratoria.

Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una reducción de la velocidad de administración de SPIVA MCT-LCT, durante el mantenimiento de la anestesia.

Cuando se administra SPIVA MCT-LCT a un paciente epiléptico, puede existir riesgo de convulsión durante la fase de recuperación.

Los beneficios y riesgos del procedimiento propuesto deben considerarse antes de proceder con el uso repetido o prolongado (>3 horas) de propofol en niños pequeños (< 3 años) y en mujeres embarazadas, ya que se han notificado casos de neurotoxicidad en estudios preclínicos.

La seguridad del propofol en endoscopias diagnósticas no ha sido suficientemente investigada.

El propofol contiene lecitina de huevo como emulsionante. Su descomposición conduce a la formación de lisolecitina, una sustancia que tiene propiedades hemolíticas in vitro. A la dosis recomendada, incluso con una descomposición máxima, el riesgo de hemólisis será pequeño. Sin embargo, en situaciones patológicas (anomalías hepáticas y renales) en las que los niveles de albúmina están significativamente reducidos, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemólisis. En ese caso, se recomienda realizar controles periódicos de la sangre para detectar hemólisis.

SPIVA MCT-LCT no contiene preservantes antimicrobianos y puede favorecer el crecimiento de microorganismos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 100 ml, por lo que esencialmente es libre de sodio.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Propofol no debe ser utilizado durante el embarazo. Sin embargo, se ha empleado durante la interrupción del embarazo en el primer trimestre.

Obstetricia

Propofol atraviesa la placenta y puede asociarse con depresión neonatal. No debe ser utilizado para la anestesia obstétrica.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad para el lactante después de la administración de SPIVA MCT-LCT a madres que están amamantando. Propofol no debe ser utilizado durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR UN VEHÍCULO U OPERAR UNA MAQUINA

Se debe advertir a los pacientes que su capacidad para desempeñar tareas delicadas como conducir un vehículo u operar maquinaria, puede quedar alterada por algún tiempo después de la anestesia general.

Nuevas reacciones adversas:

La inducción de la anestesia o sedación con propofol suele ser suave y con evidencia mínima de excitación. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son efectos secundarios farmacológicamente predecibles de los agentes anestésicos/sedantes, tales como la hipotensión y la depresión respiratoria. La naturaleza, gravedad y la incidencia de reacciones adversas observados en pacientes tratados con

propofol puede estar relacionada con el estado de los pacientes y con los procedimientos quirúrgicos o terapéuticos en los que se utilice.

La información sobre la frecuencia de las reacciones adversas se basa en las siguientes categorías: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$); Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras: ($< 1/10.000$); No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En particular, se observaron las siguientes reacciones adversas:

Clasificación de órganos o sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida ⁹	Acidosis metabólica ⁵ Hiperkalemia ⁵ Hiperlipidemia ⁵
Trastornos psiquiátricos	No conocida ⁹	Euforia Abuso del medicamento y dependencia ⁸
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza al despertar
	Raras	Durante la inducción, mantenimiento y recuperación: Movimientos de tipo epileptiforme, incluyendo convulsiones y opistótonos
	Muy raras	Inconsciencia postquirúrgica
	No conocida ⁹	Movimientos involuntarios
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia ¹

	Muy raras	Edema pulmonar
	No conocida ⁹	Arritmia ⁵ Insuficiencia cardíaca ^{5,7}
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ²
	Poco frecuentes	Trombosis y flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea transitoria durante la inducción
	No conocida ⁹	Depresión respiratoria (dosis-dependiente)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas y vómitos durante la fase de recuperación
	Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	No conocida ⁹	Hepatomegalia ⁵ Hepatitis, insuficiencia hepática aguda ¹¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida ⁹	Rabdomiólisis ^{3,5}
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Decoloración en la orina (generalmente verde) después de la administración prolongada
	No conocida ⁹	Insuficiencia renal ⁵
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Desinhibición sexual
	No conocida	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Dolor local durante la inducción ⁴
	Muy raras	Necrosis tisular ¹⁰ tras la administración extravascular accidental
	No conocida ⁹	Dolor local Hinchazón tras la administración extravascular accidental
Exploraciones complementarias	No conocida ⁹	ECG tipo Brugada ^{5,6}
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Muy raras	Fiebre postquirúrgica

¹ Las bradicardias graves son raras. Se han registrado casos aislados de progresión a asistolia.

² Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una reducción de la velocidad de administración de SPIVA MCT-LCT.

- ³ Se han notificado casos raros de rhabdomiólisis, cuando se ha administrado propofol en dosis superiores a 4 mg de propofol por kg de peso corporal por hora para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- ⁴ Puede minimizarse mediante la administración concomitante de lidocaína y utilizando venas gruesas del antebrazo o de la fosa antecubital.
- ⁵ La combinación de estas reacciones, también notificadas como “Síndrome de perfusión de propofol”, se pueden observar en pacientes gravemente enfermos que a menudo presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos (ver sección Precauciones y Advertencias de Uso).
- ⁶ Síndrome Brugada– segmento ST elevado y onda T invertida en el ECG.
- ⁷ Insuficiencia cardíaca de rápida progresión (en ocasiones mortal) en adultos. La insuficiencia cardíaca en estos casos no suele responder a tratamiento de soporte con inotrópicos.
- ⁸ Abuso y dependencia del medicamento, principalmente por profesionales sanitarios.
- ⁹ No conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.
- ¹⁰ Se ha notificado necrosis con alteración de la viabilidad del tejido.
- ¹¹ Después del tratamiento tanto a largo como a corto plazo y en pacientes sin factores de riesgo subyacentes.

Nuevas interacciones:

Propofol puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicación, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). No se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra juntamente con Propofol.

Cuando la anestesia general se realiza juntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol. Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

El uso concomitante de benzodiacepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con medicamentos para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (ejemplo alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol con agentes depresores centrales administrados

parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular. Se recomienda administrar Propofol al 1% después del analgésico y ajustar cuidadosamente la dosis según la respuesta del paciente.

Se ha observado la necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman valproato. Cuando se usa concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de propofol.

Se ha observado una necesidad de dosis más baja de propofol en pacientes que toman midazolam. Es probable que la administración conjunta de midazolam con Propofol provoque una mayor sedación y depresión respiratoria. Se debe considerar una reducción de la dosis de propofol en caso de uso concomitante.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

SOBREDOSIS

Es posible que la sobredosis accidental cause depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria debe tratarse mediante ventilación artificial con oxígeno. La depresión cardiovascular requiere bajar la cabeza del paciente (posición de Trendelenburg), y además se requiere el uso de expansores del plasma y/o agentes presores.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que las indicaciones para el principio activo Propofol son las siguientes:

- Anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.
- Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva.
- Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que realice el trámite correspondiente para actualizar las indicaciones.

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.11.1 BISMUCAR®

Expediente : 20198307
Radicado : 20241347142
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contiene subsalicilato de bismuto 1,747 g

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:
Antidiarreico, antiulceroso.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de condición de venta

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241347142 se solicita cambio de condición de venta a venta libre para subsalicilato de bismuto suspensión oral 1,747 g/100 ml (Bismucar®) que tiene aprobadas las indicaciones “Antidiarreico, antiulceroso”. La Sala ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.11.1, en el sentido que considera que las sales de bismuto no deben estar en el listado de medicamentos de venta libre teniendo en cuenta la necesidad de supervisión médica para el diagnóstico y seguimiento de tratamiento en la indicación como antiulceroso y para el manejo en la erradicación del *Helicobacter pylori* y por tanto se mantiene la condición de venta bajo prescripción médica. Este concepto aplica para todos los medicamentos que tengan como principio activo sales de bismuto.

Siendo las 16:00 del día 11 de abril de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Directora Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual