

COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

ACTA No. 15 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA DEL 06, 07, 08, 09, 10, 14 Y 15 DE MAYO DE 2024
DESABASTECIDOS IMPORTADOS**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Judy Hasleidy Martínez Martínez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. SIKLOS 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20209570

Radicado : 20211169913 / 20241042705

Fecha : 23/02/2024

Interesado : Visión Externa Profesional Consultores Ltda (VexPro Consultores Ltda)

Composición: Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Intervalos tóxicos de mielosupresión.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas.

Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macroцитosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

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 os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina,

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

- En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad
- La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).
- La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos < 1.500/mm³
Plaquetas < 80.000/mm³
Hemoglobina < 4,5 g/dl
Reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es: S 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20211169913 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211169913 / 20241042705 se presenta respuesta al Auto No. 20211169913 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, para el medicamento que contiene hidroxycarbamida en tabletas ranuradas de 100 mg (Siklos®).

En el mencionado Auto se hicieron requerimientos de calidad y se aceptó el grupo etario desde los 2 años, pero se recomendó no aceptar la modificación de la indicación aprobada para hidroxurea *“tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año”* por la propuesta por el interesado *“... la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática”*. También se recomendó incluir algunos textos en diversos apartados de la información para prescribir y no se recomendó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

El interesado disiente de la indicación conceptuada por la Sala, argumenta aspectos relacionados con el proceso de fabricación y propiedades farmacéuticas de la tableta de la referencia (fraccionable y velocidad de desintegración), que la indicación propuesta por el interesado está aceptada en otras agencias y que el mecanismo exacto de acción no se conoce, pero tiene que ver con un incremento en las concentraciones de la hemoglobina fetal (HbF) en pacientes con drepanocitosis, lo que disminuye la aparición de las crisis vaso-oclusivas y hemólisis. Por tanto, no considera correcto declarar en la indicación que la hidroxurea sirva para tratar la drepanocitosis en sí misma.

La Sala se permite informar al interesado que en el Decreto 677 de 1995 en el apartado de definiciones se estipula que *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, lo que significa que en la indicación se especifica los pacientes y sus características que se pueden beneficiar de la administración de un medicamento y no los posibles efectos benéficos que el medicamento puede tener; la Sala considera inadecuado hacer mención a posibles efectos benéficos sin hacer alusión el tamaño del efecto y sin hacer mención a posibles efectos nocivos y sus tamaños de efecto, pues es presentar información desbalanceada que se presta a uso inadecuado el medicamento. La Sala ha expresado en varias oportunidades que los posibles efectos

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

beneficios y nocivos se deben presentar con sus respectivas magnitudes en un apartado sobre ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta los argumentos del interesado y las consideraciones de la Sala, se recomienda que la indicación, en lo relacionado con la anemia de células falciformes, para los medicamentos que contengan como principio activo hidroxurea (hidroxicarbamida) quede así:

“Indicada en pacientes mayores de 2 años con anemia de células falciformes que presentan crisis dolorosas moderadas a severas recurrentes”.

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

Composición: Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Indicada en pacientes mayores de 2 años con anemia de células falciformes que presentan crisis dolorosas moderadas a severas recurrentes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Intervalos tóxicos de mielosupresión.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas.

Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macroцитosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

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 os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

- En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad
- La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).
- La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$
Plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$
Hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$
Reticulocitos $< 80.000/\text{mm}^3$ si la concentración de hemoglobina es $< 9 \text{ g/dl}$

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es: $\geq 60 \text{ ml/min}$, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N50 y 6.0.0.0.N10

El interesado se acoge al concepto de la Sala de no incluir el medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, y acepta la inclusión de los textos adicionales recomendados por la Sala en la información para prescribir.

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

3.1.1.2 SIKLOS 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20209755
Radicado : 20211171474 / 20241042787
Fecha : 23/02/2024
Interesado : Pharmaconsultores MVG S.AS.

Composición: Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Intervalos tóxicos de mielosupresión.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas.

Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macroцитosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoni quia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

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 os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

Acta No. 15 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

- En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad
- La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).
- La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neutrófilos < 1.500/mm³

Plaquetas < 80.000/mm³

Hemoglobina < 4,5 g/dl

Reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es: S 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013323 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB,

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211171474 / 20241042787 se presenta respuesta al Auto No. 2023013323 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB, para el medicamento que contiene hidroxycarbamida en tabletas ranuradas de 1000 mg (Siklos®).

En el mencionado Auto se hicieron requerimientos de calidad y se aceptó el grupo etario desde los 2 años, pero se recomendó no aceptar la modificación de la indicación aprobada para hidroxurea *“tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año”* por la propuesta por el interesado *“... la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática”*. También se recomendó incluir algunos textos en diversos apartados de la información para prescribir y no se recomendó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

El interesado disiente de la indicación conceptuada por la Sala, argumenta aspectos relacionados con el proceso de fabricación y propiedades farmacéuticas de la tableta de la referencia (fraccionable y velocidad de desintegración), que la indicación propuesta por el interesado está aceptada en otras agencias y que el mecanismo exacto de acción no se conoce, pero tiene que ver con un incremento en las concentraciones de la hemoglobina fetal (HbF) en pacientes con drepanocitosis, lo que disminuye la aparición de las crisis vaso-oclusivas y hemólisis. Por tanto, no considera correcto declarar en la indicación que la hidroxurea sirva para tratar la drepanocitosis en sí misma.

La Sala se permite informar al interesado que en el Decreto 677 de 1995 en el apartado de definiciones se estipula que *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, lo que significa que en la indicación se especifica los pacientes y sus características que se pueden beneficiar de la administración de un medicamento y no los posibles efectos benéficos que el medicamento puede tener; la Sala considera inadecuado hacer mención a posibles efectos benéficos sin hacer alusión el tamaño del efecto y sin hacer mención a posibles efectos nocivos y sus tamaños de efecto, pues es presentar información desbalanceada que se presta a uso inadecuado el medicamento. La Sala ha expresado en varias oportunidades que los posibles efectos benéficos y nocivos se deben presentar con sus respectivas magnitudes en un apartado sobre ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta los argumentos del interesado y las consideraciones de la Sala, se recomienda que la indicación, en lo relacionado con la anemia de células falciformes, para los medicamentos que contengan como principio activo hidroxurea (hidroxycarbamida) quede así:

“Indicada en pacientes mayores de 2 años con anemia de células falciformes que presentan crisis dolorosas moderadas a severas recurrentes”.

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Composición: Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxycarbamida.

Forma farmacéutica: comprimido

Indicaciones:

Indicada en pacientes mayores de 2 años con anemia de células falciformes que presentan crisis dolorosas moderadas a severas recurrentes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Intervalos tóxicos de mielosupresión.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja.

Insuficiencia renal y hepática

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución.

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas.

Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Macrocitosis

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B12. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas.

Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 1.5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5$ g/dl) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoni quia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

⁵ El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 os a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida. El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

Posología

- En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad
- La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).
- La dosis inicial de hidroxycarbamida y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico.

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos < 1.500/mm³

Plaquetas < 80.000/mm³

Hemoglobina < 4,5 g/dl

Reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Poblaciones especiales

Niños menores de 2 años

Debido a la escasez de datos a largo plazo sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad, no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida en esta población.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es: ≤ 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N50 y 6.0.0.0.N10

El interesado se acoge al concepto de la Sala de no incluir el medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, y acepta la inclusión de los textos adicionales recomendados por la Sala en la información para prescribir.

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. RECARBRIO®

Expediente : 20212212
Radicado : 20211197608
Fecha : 28/09/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis química importados

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis química importados, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.12. respecto a la evaluación farmacológica presentada por el interesado para el producto RECARBRIO® (IMIPENEM 500 mg + CILASTATINA 500 mg + RELEBACTAM 250 mg), contempla e incluye la información correspondiente a: "Dosificación y grupo etario, Dosis Recomendada en Adultos, Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal, Dosis en Pacientes con Hemodiálisis, Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV, Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV en Pacientes con Insuficiencia Renal, Almacenamiento de la Solución

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reconstituida, Medicamentos Inyectables Compatibles e Incompatibles y Otros Materiales Utilizados para la Administración IV y Medicamentos Inyectables Incompatibles”, como se evidencia en el acta mencionada, correspondiente a la información allegada por el usuario, por cuanto no se describe en lo conceptuado.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que se acepta la posología propuesta por el interesado, por consiguiente, se recomienda aprobar con la siguiente información:

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de RECARBRIO es de 500 mg imipenem, 500 mg cilastatina y 250 mg relebactam administrada por infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos cada 6 horas en pacientes de 18 años de edad y más con depuración de creatinina (CrCl, por las siglas en inglés para creatinine clearance) mayor de o igual a 90 mL/min. Para pacientes con una CrCl menor de 90 mL/min se recomienda disminuir la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que tienen una CrCl menor de 90 mL/min requieren una disminución de la dosis de RECARBRIO como se indica en la Tabla 1. Para pacientes con función renal variable, la CrCl debe ser monitoreada. Utilice el método Cockcroft-Gault descrito a continuación para calcular la CrCl:

$$\text{CrCl (hombres)} = (\text{peso en kg}) \times (140 \text{ menos la edad en años}) \times (72) \times (\text{creatinina sérica (mg/100 mL)})$$

$$\text{CrCl (mujeres)} = (0.85) \times (\text{el valor obtenido utilizando la fórmula anterior})$$

Tabla 1: Dosis de RECARBRIO para Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

Depuración de Creatinina (mL/min)*	Dosis Recomendada de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)†
60 a 89	400 / 400 / 200
30 a 59	300 / 300 / 150
15 a 29 o Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD)‡ en hemodiálisis	200 / 200 / 100
*CrCl calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault †Administrar vía IV durante 30 minutos cada 6 horas. ‡ La administración debe ser programada después de la hemodiálisis. RECARBRIO se presenta como vial único en una combinación de dosis fija; la dosis para cada componente se ajustará igualmente durante la preparación [Consulte Dosis y administración (2.4)].	

Los pacientes con CrCl menor de 15 mL/min no deben recibir RECARBRIO a menos de que la hemodiálisis se implemente dentro de 48 horas. Hay información inadecuada para recomendar el uso de RECARBRIO en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosis en Pacientes con Hemodiálisis

Al tratar a pacientes con CrCls menores de 15 mL/min que están sujetos a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con CrCls menores de 30 mL/min a mayor o igual a 15 mL/min como se indica en la Tabla 1. Imipenem, cilastatina y relebactam son depurados de la circulación durante hemodiálisis. El paciente debe recibir RECARBRIO después de la hemodiálisis y a intervalos programados después del final de esa sesión de hemodiálisis.

Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV

RECARBRIO se presenta como un polvo seco en un vial de dosis única que debe ser reconstituido y diluido de manera adicional utilizando técnica aséptica antes de la infusión IV como se detalla a continuación.

- Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe ser reconstituido con el diluyente adecuado de una bolsa de infusión de 100 mL. La lista de diluyentes adecuados es la siguiente:
 - Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
 - Dextrosa inyectable al 5%, USP
 - Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
 - Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.45%, USP
 - Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.225%, USP

- Retire 20 mL (10 mL 2 veces) de diluyente de la bolsa de infusión adecuada y reconstituya el vial con 10 mL del diluyente. La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión IV directa.
- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante en los 80 mL restantes de la bolsa de infusión.
- Añada los 10 mL adicionales del diluyente de la infusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de infusión antes de administrar. Agite la mezcla resultante hasta que esté clara.
- Las soluciones reconstituidas de RECARBRIO varían de incoloras a amarillo. Las variaciones de color dentro de este intervalo no afectan la potencia del producto.

Los medicamentos parenterales deben ser revisados visualmente buscando partículas y decoloración previamente a la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloración o partículas visibles.

Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV en Pacientes con Insuficiencia Renal

Para pacientes con insuficiencia renal, prepare una dosis reducida de RECARBRIO preparando una solución de 100 mL del contenido del vial (como se describió antes), retirando después y desechando el exceso de acuerdo con la Tabla 2.

Tabla 2: Preparación de Dosis Reducidas de RECARBRIO para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/ relebactam) (mg)	Después de la preparación como se indica anteriormente, retire de la bolsa preparada de 100 mL el volumen indicado a continuación y deseche (mL)	Volumen resultante (mL) que proporciona la dosis reducida indicada
60 a 89	400 / 400 / 200	20	80
30 a 59	300 / 300 / 150	40	60
15 a 29 o ESRD en hemodiálisis	200 / 200 / 100	60	40

Almacenamiento de la Solución Reconstituida

RECARBRIO, tal y como se presenta en viales de vidrio de dosis única una vez reconstituido con el diluyente adecuado y con una dilución posterior en la bolsa de infusión, mantiene una potencia satisfactoria durante al menos 4 horas a temperatura ambiente (hasta 30°C) o durante al menos 24 horas en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F). No congele las soluciones de RECARBRIO.

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos Inyectables Compatibles e Incompatibles y Otros Materiales Utilizados para la Administración IV

Medicamentos Compatibles

Se evaluó la compatibilidad física de RECARBRIO con medicamentos inyectables seleccionados en dos diluyentes disponibles comúnmente. Los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, Dextrosa inyectable al 5%, USP o Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP) se listan más adelante. RECARBRIO no debe ser administrado simultáneamente a través de la misma línea IV (o cánula), con otros medicamentos no listados a continuación, ya que no hay información de compatibilidad disponible. Refiérase a la información para prescribir del(los) medicamento(s) administrado(s) simultáneamente para confirmar la compatibilidad de la administración simultánea.

Lista de Medicamentos Inyectables Compatibles para Usarse con Dextrosa Inyectable al 5% USP o Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9% USP como Diluyentes

- dexmedetomidina
- dopamina
- adrenalina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- noradrenalina
- fenilefrina

Material Compatible de Bolsas y Equipos de Infusión IV

RECARBRIO es compatible con los siguientes materiales de bolsas contenedoras y equipos de infusión IV. No debe utilizarse ningún material de bolsas y equipos de infusión IV no incluido en la lista siguiente.

Material de Bolsas Contenedoras IV

Cloruro de polivinilo (PVC) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Material de Equipos de Infusión IV (con tubos)

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) y PVC alineado con polietileno (PE)

Catéteres

Solo un tipo de catéter, etilenpropileno fluorinado (FEP), fue incluido en el estudio de compatibilidad. Debido a que el catéter tiene una exposición limitada a la solución de infusión, se considera insignificante su contribución a la compatibilidad; por lo tanto, otros

tipos de catéteres que no fueron incluidos en el estudio de compatibilidad pueden ser considerados como aceptables.

Medicamentos Inyectables Incompatibles Medicamentos Incompatibles

RECARBRIO para solución para infusión es incompatible físicamente con propofol en Dextrosa al 5% USP o Cloruro de sodio al 0.9% USP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto RECARBRIO se considera que:

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

3.7.2. FIRIALTA® 10 MG Y 20 MG

Expediente : 20202931 / 20202924
Radicado : 20211097671 / 20211097641 / 20221145488 / 20221150391
Fecha : 21/07/2022
Interesado : Bayer S.A.

Solicitud: El interesado Bayer S.A. solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corregir el concepto emitido en el acta 05 de 2024; numeral 3.1.1.1; por cuanto:

1. Nuestro entendimiento es que el concepto del acta 5 de 2024; numeral 3.1.1.1 es resultado a la respuesta al auto y en la misma se presentó el Inserto y la información para prescribir versión 3, 15 DIC2021 incluyendo la información del estudio Figaro (que fue parte del requerimiento). No obstante, la información del acta únicamente se incluyó la información que se presentó en el dossier en el radicado inicial y este primer sometimiento que solo tenía el estudio Fidelio.
2. Que se apruebe considerando la información adjunta a continuación, considerando esto lo más eficiente y mejor para el paciente, nos preocupa retrasos adicionales y que aun los pacientes son tengan acceso al medicamento.
3. Hacer extensa esta aprobación para el producto FIRIALTA® para las dos concentraciones 10 mg Y 20 mg

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

información farmacológica para el principio activo finerenona en tabletas recubiertas de 10 mg y 20 mg Firalta® es la siguiente:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de finerenona.

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de finerenona.

Forma farmacéutica: Tabletadas recubiertas

Indicaciones:

Finerenona (Firalta®) está indicado como agente alternativo para el tratamiento de adultos con enfermedad renal crónica (TFGe de $\geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

Firalta® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Firalta®.

Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es $> 5.0 \text{ mmol/L}$. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L , se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Suspender el tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es $> 5.5 \text{ mmol/L}$. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Firalta® a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es $\leq 5.0 \text{ mmol/L}$.

Volver a medir el potasio sérico y la TFGe en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico.

Evite el uso concomitante de Firialta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use Firialta® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firialta®.

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firialta® en pacientes con TFG <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuar el tratamiento con Firialta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Firialta® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

Es esperado que el uso concomitante de Firialta® con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo,

amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona. Monitorear el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de Firalta® o del inhibidor de CYP3A4.

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Firalta® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

Toronja

Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona.

Toxicidad embriofetal

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. Firalta® no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Firalta®, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Firalta®. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Firalta®.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Firalta® en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en dos estudios clínicos de fase III FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. En el estudio FIDELIO-DKD, 2,827 pacientes recibieron Firalta® (10 o 20 mg una vez al día) con una duración media del tratamiento de 2.2 años. En el estudio FIGARO-DKD, 3683 pacientes recibieron Firalta (10 o 20 mg una vez al día) con una duración media del tratamiento de 2.9 años.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue hiperpotasemia.

Las reacciones adversas reportadas con Firalta® se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
 poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
 infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1 / 1,000$)
 muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Firialta® en el estudio de fase III (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD combinados)

MedDRA Clase de sistema u órgano	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia	Hiponatremia Hiperuricemia
Trastornos vasculares		Hipotensión
Estudios de laboratorio y gabinete		Disminución de la tasa de filtración glomerular

- 1 incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia.
- 2 incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia.
- 3 incluye aumento del ácido úrico en sangre e hiperuricemia.
- 4 Se observó hiperuricemia asintomática. En el estudio FIGARO-DKD, se observó un aumento desde el inicio en la media de ácido úrico en suero de hasta 0.3 mg/dl en el grupo de Firialta en comparación con el de placebo, que se atenuó con el tiempo. No se notificaron interrupciones del tratamiento relacionadas con la hiperuricemia.
- 5 incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión.
- 6 En pacientes tratados con Firialta®, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o caídas, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Firialta® en comparación con el placebo.
- 7 Una disminución inicial de la TFGe (media de 2 mL/min /1.73 m2) se atenuó con el tiempo en comparación con el placebo. Se ha demostrado que esta disminución es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hiperpotasemia

En el estudio FIDELIO-DKD, que incluyó a pacientes con ERC (TFGe media de 44.3 ml/min/1.73 m2) y DT2, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Firialta® en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Firialta®, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Firialta® en comparación con el placebo, con

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una diferencia máxima entre los grupos de 0.23 mmol/L observada en el mes 4, permaneciendo estable a partir de entonces. En el estudio FIGARO-DKD, que incluyó a pacientes con ERC (TFGe media de 67.8 ml/min/1.73 m²) y DT2, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 10.8% de los pacientes tratados con Firlalta en comparación con el 5.3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.15 mmol/L en el grupo de Firlalta en comparación con el placebo, que permaneció estable a partir de entonces. En ambos estudios, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados en los pacientes tratados con Firlalta. Para obtener recomendaciones específicas, consulte las secciones (Forma de Administración y recomendaciones especiales y precauciones de uso).

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Firlalta® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+531%) y la C_{máx} (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la C_{máx} (+125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Firlalta® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la C_{máx} medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la C_{máx} medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Firlalta® en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la C_{máx} (+38%) de finerenona. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Toronja

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se espera que la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse.

Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+ -68%) de finerenona.

El uso concomitante de Firalta® con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Firalta®.

Debe evitarse el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Firalta® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis objetivo recomendada de Firalta® es de 20 mg una vez al día. Inicio del tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con Firalta® cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L.

Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Acta No. 15 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta®.

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial. La dosis inicial de Firalta® es:

- 20 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe < 25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®, medir nuevamente el potasio sérico y la TFGe. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Firalta® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Firalta® y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Firalta® (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFGe no ha disminuido $> 30\%$ en comparación con la medición anterior.
$> 4.8 - 5.5$	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Firalta®. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día.

Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

La dosis diaria máxima de Firalta® es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia renal

Inicio del tratamiento con Firalta®

En pacientes con TFGe > 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Firalta® es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento con Firlalta®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Firlalta® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFGe 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Firlalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Firlalta®.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

En pacientes que toman Firlalta® de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Firlalta® como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Firlalta® cuando se toma trimetoprima o trimetoprimasulfametoxazol.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.5.0.0.N10

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

Siendo las 16:00 del día 15 de mayo de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16