

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 10 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 15, 16 Y 20 DE AGOSTO DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 ENDOPREP

Expediente : 20232338
Radicado : 20221139876 / 20231289517 / 20241009409
Fecha : 17/01/2024
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada 100 mL de emulsión contiene 4g de N-acetilcisteína, 2g de Simeticona.

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Endoprep está indicado para realizar una preparación previa a la endoscopia de vías digestivas altas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023011424 emitido mediante Acta No. 03 de 2023 SEM numeral 3.1.4.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Inserto Versión 01, allegada mediante radicado No. 20221139876
- Información para Prescribir Versión 01, allegada mediante radicado No. 20221139876

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221139876 / 20231289517 / 20241009409 se presenta respuesta al Auto No. 2023011424 emitido mediante Acta No. 03 de 2023 SEM numeral 3.1.4.4., en el que se requirió al interesado para presentar “información clínica adicional a lo aportado en este Radicado que muestre las ventajas reales de la asociación propuesta” para la asociación N-acetilcisteína más Simeticona en emulsión que contiene 4g/2g en 100 ml (Endoprep®), en la indicación “... para realizar una preparación previa a la endoscopia de vías digestivas altas”.

En la respuesta allega estudios adicionales a los presentados en la solicitud inicial, con resultados que siguen siendo heterogéneos respecto de posibles ventajas de usar la asociación versus simeticona sola, algunos sugieren pequeñas diferencias en variables como puntuación total de visibilidad de la mucosa (TMVS), volumen de agua de lavado, tiempo de procedimiento sin que sea clara la relevancia clínica de esas diferencias, no se encontraron diferencias en la frecuencia de hallazgos positivos. Por lo anterior la Sala recomienda negar la evaluación de la asociación N-acetilcisteína más Simeticona en

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

emulsión que contiene 4g/2g en 100 ml, en la indicación “... para realizar una preparación previa a la endoscopia de vías digestivas altas”.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 DICLOFENACO RETARD 100 mg

Expediente : 20232001
Radicado : 20221136397 / 20241035189
Fecha : 15/02/2024
Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S.

Composición: Cada cápsula de liberación retardada contiene 100 mg de diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones:

Tratamiento de:

- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular.
- Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, por ejemplo, después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica.
- Trastornos dolorosos o inflamatorios en ginecología, por ejemplo, dismenorrea idiopática o anexitis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2023010873, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023010873, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica cápsula de liberación retardada con fines de obtención de registro sanitario, para el producto Diclofenaco Retard 100 mg, en las indicaciones: ***“Tratamiento de: •Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular. •Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, por ejemplo, después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica. •Trastornos dolorosos o inflamatorios en ginecología, por ejemplo, dismenorrea idiopática o anexitis”.***

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Presentar estudio de bioequivalencia entre la nueva forma farmacéutica y la forma farmacéutica ya autorizada para este mismo interesado (cápsulas de liberación prolongada).
- Ajustar las indicaciones a las ya aprobadas para la forma farmacéutica cápsulas de liberación prolongada: ***“Analgésico, antiinflamatorio no esteroide”***.

3.1.5.2 CLOFZIMIN® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20274960
Radicado : 20241060184
Fecha : 12/03/2024
Interesado : VESALIUS PHARMA S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de clofazimina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Clofazimina está indicado como coadyuvante en el tratamiento de lepra multibacilar, lepromatosa, bordeline-lepromatosa, MID-bordeline y en el eritema nudoso leproso.
- En el manejo de la tuberculosis farmacorresistente de difícil manejo en combinación con otros medicamentos antituberculosos.
- Manejo de casos con indicación del esquema acortado para tuberculosis multidrogorresistente.
- Además de su actividad antimicrobiana primaria, la clofazimina también posee propiedades anti-inflamatorias / inmunosupresoras, que sustentan la eficacia terapéutica de clofazimina en diversos trastornos inflamatorios crónicos no microbianos, predominantemente de origen cutáneo.

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241060184 se solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica para el principio activo clofazimina tableta recubierta 100 mg (Clofzimin®)

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

Indicaciones:

- Clofazimina está indicado como coadyuvante en el tratamiento de lepra multibacilar, lepromatosa, bordeline-lepromatosa, MID-bordeline y en el eritema nudoso leproso.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En el manejo de la tuberculosis farmacorresistente de difícil manejo en combinación con otros medicamentos antituberculosos.
- Manejo de casos con indicación del esquema acortado para tuberculosis multidrogorresistente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la clofazimina. Adminístrese con precaución en pacientes con lesión hepática o renal, embarazo, lactancia y en niños menores de doce años.

Precauciones y advertencias:

Para asegurar el máximo de absorción, la clofazimina deberá tomarse con las comidas o con leche.

Nunca deberá utilizarse la clofazimina en régimen de monoterapia para el tratamiento de la tuberculosis sensible o resistente. La terapia multifarmacológica es necesaria para prevenir la emergencia de resistencia al fármaco.

Advertencias

Después de la administración prolongada de altas dosis, clofazimina puede acumularse en tejidos como la pared del intestino delgado y precipitar una enteropatía si los cristales se depositan en la lámina propia de la mucosa yeyunal y los nódulos linfáticos mesentéricos, produciendo algunas veces obstrucción intestinal. Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas gastrointestinales, la dosis debería reducirse o prolongarse el intervalo entre dosis.

Los síntomas pueden remitir lentamente al retirar el fármaco. En el caso de vómitos o diarrea persistentes, el paciente debería ser hospitalizado.

Si es posible, los enfermos de lepra que padezcan dolores abdominales y diarrea, así como los que tengan una lesión hepática o renal, no deberán tratarse con clofazimina. Si el tratamiento es necesario, estos pacientes deberán mantenerse bajo control médico. Dosis diarias superiores a 100 mg al día de clofazimina deberían darse el menor tiempo posible (máximo 12 meses) y solo bajo control médico. Los pacientes deben ser advertidos que la clofazimina puede causar coloración de la conjuntiva, fluido lacrimal, sudor, esputo, orina, heces, secreciones nasales, semen, leche y coloración rojiza a marrón oscura de la piel. El paciente también debería ser informado que, aunque esta coloración de la piel sea reversible, puede tardar algunos meses o años en desaparecer después de finalizar el tratamiento con clofazimina. El médico debe ser consciente que la coloración de la piel debida a la clofazimina puede causar depresión e ideación suicida.

Poblaciones especiales:

Embarazo y lactancia

La experiencia con clofazimina en el embarazo es limitada. Aun cuando el tratamiento debería evitarse en la medida de lo posible durante el primer trimestre del embarazo, éste no deberá interrumpirse ya que la enfermedad suele agravarse durante el embarazo. La clofazimina atraviesa la barrera placentaria y se ha observado coloración de la piel de los recién nacidos. Asimismo, clofazimina se excreta en la leche materna y puede producir

coloración de la piel de los lactantes, por lo que sólo debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia si el beneficio supera el riesgo.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La clofazimina se metaboliza parcialmente en el hígado. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B y C).

Niños y adolescentes menores de 15 años

La dosis habitual en niños es de 2-5 mg/kg de peso corporal, hasta una dosis máxima de 100 mg/día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Se ha comunicado disminución de la visión, cansancio y cefaleas bajo tratamiento con clofazimina. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deberán conducir vehículos o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas: Estimación de frecuencias: >10% frecuente, >1-10% ocasional, >0,001-1% rara, <0,001% casos aislados

Piel y anexos: Frecuentes: coloración entre rojiza y marrón oscura de la piel y de las lesiones leprosas, principalmente en las zonas expuestas a la luz en pacientes de tez clara, y cambios en la coloración del cabello (en el 75-100 % de pacientes). Esta coloración es reversible, aunque en el caso de la piel puede tardar en desaparecer algunos meses al finalizar el tratamiento. Ictiosis y sequedad de la piel. Ocasionales: rash, prurito. Raras: fotosensibilidad, erupciones acneiformes.

Tracto gastrointestinal: Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea (en 40-50 % de pacientes). Raras: anorexia, enteropatía eosinofílica. Casos aislados: obstrucción intestinal.

Ojos: Frecuentes a ocasionales: cambios de coloración de la conjuntiva, córnea y fluido lacrimal. Ocasionales: ojos secos e irritados. Disminución de la visión. Raras: pigmentación de la mácula. Líneas pigmentadas oscuras en el subepitelio corneal debidas a depósitos de cristal, reversible después de discontinuar el tratamiento.

Sistema Nervioso Central: Raras: dolor de cabeza, cansancio. Casos aislados: depresión debido a la coloración de la piel.

Valores de laboratorio: Raras: niveles de glucemia elevados.

Otros: Frecuentes: cambios de coloración de fluidos corporales y secreciones, p.ej. sudor, esputo, orina, heces. Ocasionales: pérdida de peso. Casos aislados: infarto de bazo, linfadenopatía.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

Aun cuando se ha visto que la clofazimina puede aumentar la excreción urinaria de dapsona, este aumento no parece tener relevancia clínica. Asimismo, existen datos que sugieren que dapsona disminuye la actividad antiinflamatoria de clofazimina, aspecto que no ha podido ser confirmado. La clofazimina reduce la absorción de rifampicina, en los enfermos de lepra, incrementando el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y prolongando la semivida de eliminación sin modificar el área bajo la curva y la concentración máxima alcanzada, motivo por el que se considera que carece también de relevancia clínica.

En pacientes tratados con dosis elevadas de clofazimina (300 mg diarios) e Isoniacida (300 mg diarios), se encontraron concentraciones elevadas de clofazimina en plasma y orina, aunque las concentraciones halladas en piel fueron menores.

Vía de administración: Oral**Dosificación y grupo etario:**

La clofazimina se debe usar preferentemente en combinación con uno o más agentes antileproso para prevenir la aparición de resistencia a los fármacos y con tres o más agentes antituberculosis para evitar la aparición de resistencia a clofazimina o la ampliación de resistencia a otros fármacos.

Para el tratamiento de la lepra demostrada resistente a la dapsona, clofazimina debe administrarse a una dosis de 100 mg al día en combinación con uno o más fármacos antileproso durante 3 años, seguido de monoterapia con 100 mg de clofazimina diariamente.

La mejoría clínica suele detectarse entre el primer y el tercer mes de tratamiento y suele ser claramente evidente en el sexto mes.

Para la lepra multibacilar sensible a la dapsona, se recomienda una terapia de combinación con otros dos fármacos antileproso. El régimen de triple fármaco debe administrarse durante al menos 1 año (Ji B. Why Multidrug Therapy for multibacillary leprosy can be shortened for 12 months. Lepra Review 1998; 69: 106 – 109)

El tratamiento de las reacciones de eritema nudoso leproso depende de la gravedad de los síntomas. En general, se debe continuar el tratamiento antileproso básico, y si se amenaza la lesión nerviosa o la ulceración cutánea, se deben administrar corticosteroides. Cuando es necesario un tratamiento prolongado con corticosteroides, la clofazimina administrada a dosis de 100 a 200 mg diarios durante un máximo de 3 meses puede ser útil para eliminar o reducir los requerimientos de corticosteroides. No se recomiendan dosis superiores a 200 mg diarios, y la dosis debe reducirse a 100 mg al día tan pronto como sea posible después de controlar el episodio reactivo. El paciente debe permanecer bajo vigilancia médica.

Dosis: Para el manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en adultos de más de 33 kg se recomienda una dosis de 200 o 300 mg al día en los primeros dos meses y posteriormente 100 mg al día por el tiempo que se prolongue el tratamiento.

Condición de venta: Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional: Venta con fórmula médica, Uso institucional

Norma farmacológica: 4.1.1.3.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J04BA01	CLOFAZIMINA	TABLETA RECUBIERTA	100 mg

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

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DUOTRAV® SOLUCION OFTALMICA ESTERIL

Expediente : 19981485
 Radicado : 20201162490
 Fecha : 11/09/2020
 Interesado : Novartis Pharma A.G

Composición: Cada ml de solución oftálmica contiene 0.04 mg de tavoprost + 5 mg de timolol

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: NPI 2020-PSB/GLC-1103-s de 26 de Junio de 2020
- Declaración Sucinta BSS 2020-PSB/GLC-1103-s 26 de Junio de 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, e interacciones, y aprobación de inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: NPI 2020-PSB/GLC-1103-s de 26 de Junio de 2020 y Declaración Sucinta BSS 2020-PSB/GLC-1103-s 26 de Junio de 2020, allegados mediante radicado No. 20201162490, para el producto Duotrav® solución oftálmica estéril, principios activos tavoprost + timolol, en las indicaciones: *“Nuevas indicaciones: alternativo en el tratamiento del glaucoma. Reducción de la presión intraocular (pio) en pacientes adultos con glaucoma de angulo abierto o hipertensión*

Acta No. 10 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas tópicos”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones así:

Nueva dosificación:

Población destinataria general

Adultos

La dosis recomendada de DuoTrav es de una gota en el saco conjuntival del ojo o los ojos afectados una vez al día, por la mañana o por la noche. Se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de DuoTrav no debe ser mayor de una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente de análogos de prostaglandinas puede aminorar el efecto hipotensor.

Si se omite una dosis, se debe continuar el tratamiento administrando la dosis siguiente según lo previsto. Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente.

Cuando se vaya a sustituir un medicamento oftálmico antiglaucomatoso por DuoTrav, colirio en solución, se dejará de administrar el otro medicamento y se empezará a administrar DuoTrav, colirio en solución, al día siguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y renal

No se han llevado a cabo estudios con DuoTrav o con colirio de timolol 5 mg/ml en pacientes con disfunción renal o hepática.

Se ha estudiado el travoprost en monoterapia en pacientes con disfunción hepática desde leve hasta severa y pacientes con disfunción renal desde leve hasta severa (límite inferior de la depuración de creatinina: 14 ml/min).

No fue preciso ajustar la dosis. Es improbable que en los pacientes con disfunción hepática o renal haya que ajustar la dosis de DuoTrav.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

En la actualidad no se recomienda el uso de DuoTrav en pacientes pediátricos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de DuoTrav en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No se han observado diferencias generales de la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos.

Modo de administración

Solo para uso oftálmico.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo. Aplicando la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 2 minutos se reduce la absorción sistémica, y con ello se puede conseguir que haya menos efectos secundarios sistémicos y una mayor actividad farmacológica local.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, las aplicaciones de los medicamentos deben realizarse con una separación mínima de 5 minutos.

Cuando cambia otro medicamento oftálmico anti glaucomatoso por Duotrav solución oftálmica, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar Duotrav solución oftálmica al día siguiente.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias que incluye el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo (síndrome de disfunción sinusal) (incluye el bloqueo sinoauricular), bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca sintomática o choque (shock) cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave o hiperreactividad bronquial; distrofias oculares; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

- Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, el travoprost y el timolol muestran absorción sistémica. Dada la actividad betabloqueante del timolol de uso oftálmico, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares, etc. que se observan con los betabloqueantes administrados por vía general.
- Cuando se usa oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

Trastornos cardíacos

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, hay que evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y considerar la conveniencia de utilizar otras sustancias activas. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares hay que vigilar la aparición de signos de empeoramiento de estas afecciones y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

- Se debe tratar con cautela a los pacientes con alteraciones o trastornos severos de la circulación periférica (es decir, con formas severas de enfermedad de Raynaud o de síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Se han notificado reacciones respiratorias, incluida muerte debido a broncoespasmo en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglucemia/diabetes

- Los betabloqueantes deben administrarse con cautela en los pacientes que presenten episodios de hipoglucemia espontánea o padezcan una diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

- Los betabloqueadores pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

- Se ha notificado que los betabloqueantes potencian la debilidad muscular indicativa de determinados síntomas miasténicos (p. ej., diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Enfermedades corneales

- Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

Desprendimiento coroidal

- Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Reacciones anafilácticas

- Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición reiterada a dichos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares

- El travoprost puede ir modificando poco a poco el color del iris, ya que induce un aumento del número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento hay que informar al paciente de la posibilidad de que el color del ojo cambie de manera permanente. Es un cambio lento que puede tardar meses o años en percibirse.
- Se ha descrito el oscurecimiento de la piel de la región periorbitaria o el párpado con el uso de travoprost. Se han observado alteraciones periorbitarias y palpebrales, incluido el hundimiento del surco palpebral, con el uso de análogos de las prostaglandinas.
- El travoprost puede inducir cambios graduales de las pestañas en el ojo u ojos tratados, como un aumento de la longitud, del grosor, de la pigmentación o del número de ellas.
- Se han notificado casos de edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F2a. Se debe usar con precaución el travoprost en los pacientes afáquicos, los pacientes pseudofáquicos con la cápsula posterior del cristalino desgarrada o portadores de un lente de cámara anterior, y los pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Se debe usar con precaución DuoTrav en los pacientes con una inflamación intraocular activa y en los que tengan factores de riesgo que predispongan a padecer uveítis. Desprendimiento coroideo se han notificado casos de desprendimiento de coroides con la administración de tratamientos que reducen la producción de humor acuoso (como el timolol o la acetazolamida) tras intervenciones de cirugía filtrante.

Anestesia quirúrgica

- Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden inhibir los efectos de los agonistas adrenérgicos β sistémicos (por ejemplo, de la adrenalina). Si un paciente está en tratamiento con timolol, se debe informar de ello al anestesista.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre el uso de DuoTrav o de sus componentes por separado en la embarazada.

En estudios llevados a cabo en ratas y ratones que recibieron travoprost por vía subcutánea durante la organogénesis se observaron signos de toxicidad reproductiva con dosis 34 y 1,7 veces superiores, respectivamente, a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en la superficie corporal (SC). En estudios sobre reproducción llevados a cabo en ratones, ratas y conejos a los que se administró timolol por vía oral no se observaron malformaciones con dosis hasta 675 veces superiores a la DOMRH basada en la SC.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos causantes de malformaciones, pero sí un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino con la administración de betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo adrenérgico β (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en neonatos cuyas madres habían estado recibiendo betabloqueantes sistémicos hasta el momento del parto.

No debe usarse DuoTrav durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si, pese a ello, se administra DuoTrav durante el embarazo y hasta el momento del parto, hay que vigilar estrechamente al neonato durante los primeros días de vida.

Datos en animales

Travoprost

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en hembras de ratón gestantes que

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recibieron travoprost una vez al día por vía subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 1 µg/kg/d (1,7 veces la DOMRH basada en la SC), el travoprost causó pérdidas posimplantacionales y redujo el peso fetal. Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) era de 0,3 µg/kg/d (0,5 veces la DOMRH basada en la SC). La NOEL materna era de 1 µg/kg/d. Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en ratas gestantes que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 10 µg/kg/d (34 veces la DOMRH basada en la SC), el travoprost era teratogénico en ratas, según se demostró por el aumento de la incidencia de malformaciones óseas, externas y viscerales tales como fusión de esternones, abombamiento del cráneo e hidrocefalia. El travoprost causó pérdidas posimplantacionales con dosis de 10 µg/kg/d. La NOEL, en el caso de dichas pérdidas, era de 3 µg/kg/d (10 veces la DOMRH basada en la SC).

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo pre- y posnatal en ratas que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante la organogénesis y la lactancia. Con dosis de $\geq 0,12$ µg/kg/d (0,4 veces la DOMRH basada en la SC), se observaron desenlaces adversos de la gestación (letalidad embriofetal, abortos, partos prematuros), bajo peso al nacer y retraso del desarrollo en la primera generación filial (F1). La NOEL, en el caso de los desenlaces adversos de la gestación, el bajo peso al nacer y el retraso del desarrollo, era de 0,1 µg/kg/d (0,3 veces la DOMRH basada en la SC). En lo que respecta al desarrollo de la generación F2, la NOEL era de 0,36 µg/kg/d (1,2 veces la DOMRH basada en la SC).

Timolol

Los estudios de teratogenia del timolol llevados a cabo en ratones, ratas y conejos con dosis de hasta 50 mg/kg/d (675 veces la DOMRH basada en la SC) no revelaron indicios de malformaciones fetales. Aunque en ratas se observó retraso de la osificación fetal con esta dosis, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo posnatal de la progenie. En ratones, dosis de 1000 mg/kg/d (13 500 veces la DOMRH basada en la SC) eran tóxicas para las madres y causaron un aumento de las reabsorciones fetales. También en conejos se observó un aumento de las reabsorciones fetales con dosis de 100 mg/kg/d, es decir, 5400 veces superiores a la DOMRH basada en la SC, y sin toxicidad materna aparente.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se dispone de pocos datos sobre el uso de DuoTrav, colirio en solución, en mujeres que están amamantando.

El timolol se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular.

Los betabloqueantes orales pueden causar graves reacciones adversas en el bebé amamantado.

Sin embargo, en el caso de la administración tópica ocular en dosis terapéuticas, no es probable que las cantidades de timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de bloqueo adrenérgico β en el bebé.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se sabe si el travoprost se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. En un estudio en animales se observó la presencia de travoprost o sus metabolitos en la leche tras la administración subcutánea.

Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con DuoTrav y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado.

Datos en animales

Un estudio en ratas que estaban amamantando demostró que, tras la administración por vía subcutánea, el travoprost radiomarcado o sus metabolitos se excretaban en la leche y las concentraciones alcanzaban el máximo 6 horas después de la dosis, con un cociente leche:plasma de 11.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay datos acerca de los efectos de DuoTrav sobre la fertilidad humana. En estudios de fertilidad en ratas, no se observaron efectos ni del travoprost ni del timolol tras administrar dosis hasta 34 y 4050 veces superiores, respectivamente, a la DOMRH basada en la SC.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con el medicamento, la reacción adversa notificada con más frecuencia relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (12,0%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. Se distribuyen según la clasificación de órganos y sistemas y se clasifican según el siguiente criterio: 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 ($< 1/10.000$), o 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 grupo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Raras	Nerviosismo
	No conocida	Alucinaciones*, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, cefalea
	No conocida	Accidente cerebrovascular, síncope, parestesia

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos oculares	Muy frecuentes	Hiperemia ocular
	Frecuentes	Queratitis punteada, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa, ojo seco, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación en la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, agudeza visual disminuida, astenopia, hinchazón ocular, aumento del lagrimeo, eritema del párpado, crecimiento de pestañas, alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado
	Raras	Erosión corneal, meibomitis, hemorragia conjuntival, costra en margen de párpado, triquiasis, distiquiasis
	No conocida	Edema macular, ptosis palpebral, surco palpebral hundido, hiperpigmentación del iris, alteración corneal
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia
	Raras	Arritmia, frecuencia cardiaca irregular
	No conocida	Insuficiencia cardiaca, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, hipotensión
	No conocida	Edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea, goteo postnasal
	Raras	Disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, molestia nasal
	No conocida	Asma
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Disgeusia
Trastornos hepatobiliares	Raras	<u>Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	<u>Dermatitis de contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel (periocular)</u>
	Raras	Urticaria, cambio de color de la piel, alopecia,
	No conocida	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	<u>Dolor en las extremidades</u>
Trastornos renales y urinarios	Raras	<u>Cromaturia</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	<u>Sed, fatiga</u>

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

* reacciones adversas observadas con timolol.

Las siguientes reacciones adversas adicionales que se han observado con uno de los principios activos y que podrían tener lugar con el medicamento son:

Travoprost

<u>Clasificación de órganos del sistema</u>	<u>Término preferido MedDRA</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Alergia estacional</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Ansiedad, insomnio</u>
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Uveítis, folículos conjuntivales, secreción ocular, edema periorbital, prurito en el párpado, ectropión, catarata, iridociclitis, herpes simple oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, halo visual, hipoestesia del ojo, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas, defecto del campo visual.</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	<u>Vértigo, acúfenos</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Empeoramiento del asma, rinitis alérgica, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, sequedad nasal</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, náuseas, vómitos</u>
<u>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</u>	<u>Exfoliación de la piel, textura anormal del pelo, dermatitis alérgica, cambios de color del pelo, madarosis, prurito, crecimiento anormal del pelo, eritema</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Dolor musculoesquelético, artralgia</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Disuria, incontinencia urinaria</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Astenia</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Antígeno prostático específico elevado</u>

Timolol

Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con fármacos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. La

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incidencia de RAMs sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica.

<u>Clasificación de órganos del sistema</u>	<u>Término preferido MedDRA</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, prurito, anafilaxia</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Hipoglucemia</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Alucinaciones, insomnio, pesadillas, pérdida de memoria</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Isquemia cerebral, incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis</u>
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Signos y síntomas de irritación ocular (p.ej. quemazón, punzada, picor, lagrimeo, enrojecimiento), desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración (ver sección 4.4), sensibilidad corneal disminuida, diplopía</u>
<u>Trastornos cardiacos</u>	<u>Edema, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, parada cardiaca</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Fenómeno de Raynaud, frío en pies y manos</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas, dispepsia, diarrea, boca seca, dolor abdominal, vómitos</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Mialgia</u>
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	<u>Disfunción sexual, libido disminuida</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Astenia</u>

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con travoprost o timolol. A continuación, se enumeran las interacciones que cabe prever con DuoTrav, dadas las posibles interacciones farmacológicas con cada uno de los componentes:

Cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o

guanetidina existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.

Se ha notificado la potenciación del bloqueo beta sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia

Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta-adrenérgico sistémico se pueden exagerar cuando el timolol se administra a pacientes que ya reciben un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se debe observar cuidadosamente. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos.

Se debe considerar la posibilidad de que DuoTrav, pueda tener un efecto aditivo o potenciador de los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos). Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos atenúan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso concurrente de estos agentes con DuoTrav puede provocar interferencia en el efecto de disminución de la PIO.

- Se ha notificado una potenciación del bloqueo adrenérgico β sistémico (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento simultáneo con un inhibidor de la CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina o paroxetina) y timolol.
- La coadministración de un betabloqueante por vía tópica ocular y de un antagonista del calcio, un betabloqueante, un antiarrítmico (incluida la amiodarona), un glucósido digitálico o un parasimpaticomimético por vía oral podría dar lugar a efectos aditivos causantes de hipotensión o bradicardia profunda.
- Los betabloqueantes pueden reducir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas. Se debe proceder con especial cautela si el paciente tiene antecedentes de atopía o anafilaxia.
- En alguna ocasión se ha descrito midriasis por la coadministración de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos.
Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: NPI 2020-PSB/GLC-1103-s de 26 de Junio de 2020 y Declaración Sucinta BSS 2020-PSB/GLC-1103-s de 26 de Junio de 2020, al presente concepto.

3.1.9.2 BISOPROLOL TABLETAS RECUBIERTAS 5 MG

Expediente : 20096371
Radicado : 20211089793 / 20211182287
Fecha : 09/09/2021
Interesado : GENFAR S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bisoprolol fumarato 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

- Modificación de Dosificación/Posología
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir, versión: __CO_BISOPROLOL FUMARATE_TAB REC_5MG_PI_L Fecha de revisión 17 de agosto del 2021, allegado mediante radicado No. 20211182287
- Inserto para usuario, versión: CO_BISOPROLOL FUMARATE_TAB REC_5MG_PIL_L Fecha de revisión 17 de agosto del 2021, allegado mediante radicado No. 20211182287

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, reacciones adversas, e interacciones, y aprobación de información para prescribir e inserto para usuario, versión: CO_BISOPROLOL FUMARATE_TAB REC_5MG_PIL_L Fecha de revisión 17 de agosto del 2021, allegados mediante Radicado No. 20211182287, para el producto Bisoprolol tabletas recubiertas 5 mg, en las indicaciones: *“Antihipertensor , antianginoso y coadyuvante en la insuficiencia cardiaca estable”*.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Dosificación
- Nuevas reacciones adversas
- Nuevas interacciones

Dosificación:

Hipertensión/Angina

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos: Para ambas indicaciones la dosis inicial es de 5 mg de bisoprolol vía oral una vez al día. En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg de bisoprolol una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

En todos los casos, la dosis diaria debe ser ajustada de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia cardíaca y el éxito del tratamiento.

Duración del tratamiento

El tratamiento con bisoprolol es, generalmente, una terapia a largo plazo. El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio de las condiciones del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda la reducción gradual de la dosis.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca congestiva consiste en un inhibidor de la ECA (o un bloqueante del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un beta-bloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado glucósidos cardíacos. Los pacientes deben estar estables (no haber sufrido insuficiencia aguda) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

Es recomendable que el médico tenga experiencia previa en el manejo de casos de insuficiencia cardíaca crónica.

Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, hipotensión o bradicardia durante el periodo de valoración y después del mismo.

Fase de ajuste de la dosis

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere una fase de valoración.

El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos:

- 1,25 mg una vez al día durante una semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se recomienda una vigilancia cercana de los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante la fase de valoración. Los síntomas pueden aparecer el mismo día de inicio del tratamiento.

Modificación del tratamiento

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, puede considerarse una reducción gradual de la dosis.

En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

La reintroducción y/o ajuste del bisoprolol se debe tener en cuenta siempre cuando el paciente esté estable de nuevo.

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una suspensión brusca puede producir un deterioro agudo del estado del paciente.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

Disfunción renal o hepática

En pacientes con trastornos de la función hepática o renal de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis.

En pacientes con hipertensión/angina con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) o insuficiencia hepática grave se recomienda que no se sobrepase la dosis diaria de 10 mg de bisoprolol.

La experiencia con bisoprolol en pacientes dializados es limitada, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que la pauta posológica deba ser modificada en este tipo de pacientes.

No se dispone de datos farmacocinéticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con función hepática o renal deteriorada. Por lo tanto, los ajustes de posología graduales en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

Ancianos

No se necesita ajustar la dosis.

Población pediátrica

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Bradicardia.
	Frecuente	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
	Poco frecuente	Alteraciones de la conducción AV.
	No conocida	Paro sinusal en pacientes predispuestos (ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia, disfunción nódulo sinusal o bloqueo atrio ventricular)
Exploraciones complementarias	Rara	Aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, cefalea
	Raro	Síncope
Trastornos oculares	Rara	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto).
	Muy rara	Conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto	Rara	Desórdenes de audición.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas.
	Rara	Rinitis alérgica

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea).
	Muy rara	Alopecia. Los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir reacciones similares a la psoriasis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Debilidad muscular y calambres
Trastornos vasculares	Frecuente	Sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión
	Poco	Hipotensión ortostática

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	frecuente	
Trastornos generales	Frecuente	Astenia, fatiga.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Rara	Trastornos de la potencia sexual.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Alteraciones del sueño, depresión
	Rara	Pesadillas, alucinaciones.

Experiencia post-marketing

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: síndrome similar al lupus

Sobredosis

En casos de sobredosis (ej. dosis diarias de 15 mg) se ha comunicado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han comunicado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo 2.000 mg) con bisoprolol en pacientes que sufren hipertensión y/o enfermedad coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, recuperándose todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual, de acuerdo con el esquema de dosificación.

En general, en caso de sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros beta-bloqueantes, se tomarán las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente

Bradicardia: administración intravenosa de atropina. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse con precaución isoprenalina o cualquier otro fármaco con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: se administrarán líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, administrándoles isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapaso transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos β_2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de glucosa intravenosa.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

Antagonistas del calcio tipo verapamilo y, en menor medida, del tipo diltiazem: Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Fármacos antiarrítmicos Clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonodina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar el fallo cardíaco al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede producirse un paro sinusal cuando se utilizan beta bloqueadores, incluido el bisoprolol, en combinación con otros fármacos que se sabe que inducen la parada de los senos nasales, como amiodarona, digoxina, diltiazem, verapamilo, flecainida, ivabradina (ver reacciones adversas).

Combinaciones a usar con precaución

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: No puede descartarse que su utilización concomitante en pacientes con insuficiencia cardiaca pueda aumentar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de bomba ventricular.

Antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.

Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma): pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.

Parasimpaticomiméticos: Su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Insulina y antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja el incremento del riesgo de hipotensión.

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.

Agentes B-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): Combinados con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores B- y α - adrenérgicos (ej. noradrenalina, adrenalina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores α -adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Estas interacciones son más probables cuando se utilizan B-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Diltiazem: se ha observado un mayor riesgo de depresión cuando se coadministran beta

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bloqueadores con diltiazem.

Combinaciones cuyo uso debe evaluarse

Mefloquina: incrementa el riesgo de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): Aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar el inserto para usuario e información para prescribir, en el sentido de incluir en precauciones y advertencias la siguiente información: “Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados durante el tratamiento con bisoprolol.”

3.1.9.3 COSOPT SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 230075
Radicado : 20211300592
Fecha : 31/12/2021
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada ml de solución oftálmica contiene 20 mg de dorzolamida y 5 mg de timolol

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

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

- Dosificación
- Información para el prescriptor, Monografía_ COSOPT _CL, COL, EC_V.1.0_10.11.2021
- Inserto para el usuario, Inserto_Cosopt_CL,COL,EC_V 1.0_11.11.2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Dosificación
- Información para el prescriptor, Monografía_ COSOPT _CL, COL, EC_V.1.0_10.11.2021
- Inserto para el usuario, Inserto_Cosopt_CL,COL,EC_V 1.0_11.11.2021

Dosificación:

La dosis es una gota de COSOPT® dos veces al día, en el fondo del saco conjuntival de los ojos afectados.

Si se usa concomitantemente con otras gotas oftálmicas, COSOPT® y las otras gotas oftálmicas deben administrarse con al menos 10 minutos de diferencia.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe indicar a los pacientes lavarse las manos antes de utilizar la solución oftálmica y evitar el contacto de la punta del frasco con el ojo o áreas circundantes.

También se debe informar a los pacientes que las soluciones oftálmicas, manipuladas incorrectamente, pueden estar contaminadas con bacterias comunes que se sabe causan infecciones oculares. El uso de soluciones oftálmicas contaminadas puede provocar daños graves en los ojos y, por consiguiente, pérdida de la visión.

Se debe instruir a los pacientes sobre la correcta manipulación de los frascos.

3.1.9.4 USENTA® 125 mg

Expediente : 20222779
Radicado : 20221029910
Fecha : 3/11/2022
Interesado : TECNOFARMA

Composición: Cada tableta recubierta contiene 125 mg de bosentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones, para el producto Bosentan tabletas 125 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones

Dosificación:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua.

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).

Adultos:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la HAP.

En pacientes adultos, el tratamiento con bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de mantenimiento). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de bosentan, después de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica:

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de bosentan por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día. Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional.

En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica.

Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP:

En el caso de deterioro clínico (p.ej. reducción de al menos un 10% en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en comparación con la determinación previa al tratamiento) pese al tratamiento con bosentan durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con bosentan después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con bosentan (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de bosentan dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente.

Interrupción del tratamiento:

La experiencia en relación con la interrupción brusca de bosentan es limitada. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo esta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con bosentan, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos:

El tratamiento con bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de bosentan, después de la interrupción del tratamiento.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan.

Población pediátrica:

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para bosentan en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales.

Pauta de dosificación en insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A). Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Pauta de dosificación en insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis.

Pauta de dosificación en ancianos:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

Nuevas advertencias y precauciones:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La eficacia de bosentan no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. Deberá considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad (ej., epoprostenol) si empeora la condición clínica.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido el balance beneficio /riesgo de bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento con bosentan sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

No se ha observado que bosentan posea un efecto beneficioso en la curación de las úlceras digitales existentes.

Función hepática:

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con bosentan, es dosis-dependiente. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento, aunque también podrían presentarse más tarde.

Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT / AST:

Valores ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
$> 3 \text{ y } \leq 5 \times \text{ULN}$	Confirmar mediante nueva analítica. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Bosentan. Seguir controlando los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
$> 5 \text{ y } \leq 8 \times \text{ULN}$	Confirmar mediante nueva analítica. Si se confirma, interrumpir el tratamiento, y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, valorar la re-introducción del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 8 × ULN	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

ULN = Upper Limit of Normal (Límite superior de la normalidad)

En el caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

Reinicio del tratamiento:

El reinicio del tratamiento con Bosentan sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentan superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en posología.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben volver a determinarse en los primeros 3 días tras el reinicio, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.

Concentración de hemoglobina:

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico. En el periodo post comercialización, se han reportado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos.

Mujeres en edad fértil:

Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:

- El tratamiento con bosentan no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo.
- Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con bosentan.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva:

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con bosentan. Durante el período post-comercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con bosentan en los que se sospechó la existencia de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante:

En un estudio clínico que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave se observó un aumento de la incidencia de hospitalización, debida a ICC, durante las primeras 4–8 semanas de tratamiento con bosentan, que pudo deberse a retención de líquidos. En este ensayo, la retención de líquidos se manifestó en un aumento precoz de peso, así como en un descenso de la concentración de hemoglobina y una elevada incidencia de edema en las extremidades inferiores. Al final del ensayo, no se observó ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con bosentan y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Bosentan, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH:

La experiencia de ensayos clínicos con Bosentan en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir + ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento. Cuando se inicia tratamiento con Bosentan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Bosentan, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450, que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

En un estudio hecho con pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC grave (estadio III de la clasificación GOLD), se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar bosentan.

Uso concomitante con otros medicamentos:

El uso concomitante de bosentan con ciclosporina A está contraindicado.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso concomitante de bosentan con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado.

Deberá evitarse la administración concomitante de bosentan con inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9.

Adicionalmente la Sala aclara que, la información correspondiente a indicaciones es la siguiente:

- Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional tres o cuatro de hipertensión arterial pulmonar idiopática, familiar, asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia viral y otros fármacos y toxinas en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia tradicional.
- Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional II con enfermedad del tejido conectivo.
- Úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica.

3.1.9.5 FERINJECT®

Expediente : 20042955
Radicado : 20211074818 / 20221261915 / 20231243879
Fecha : 14/09/2023
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada vial por 10 ml contiene carboximaltosa de hierro 1800 mg equivalente a hierro 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescripción, versión CCDS 12, allegado mediante radicado No. 20231243879

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, dosificación, reacciones adversas y precauciones y advertencias; y aprobación de información para prescripción, versión CCDS 12, allegado mediante radicado No. 20231243879, para el producto Ferinject®, principio activo carboximaltosa de hierro 1800 mg equivalente a hierro 500 mg, en las nuevas indicaciones: ***“Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando: - Los***

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

preparados de hierro orales son ineficaces. - No pueden utilizarse los preparados de hierro orales. - Existe una necesidad clínica de administrar el hierro con rapidez. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas”.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Nueva dosificación
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject.

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos.

Posología

La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación:

Paso 1: Determinación del hierro necesario

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades totales de hierro. Puede que se necesiten 2 dosis para reponer el total de hierro necesario, consulte en el Paso 2 las dosis de hierro individuales máximas.

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección Indicaciones terapéuticas.

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a <14	De 6,2 a <8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro
Según la necesidad de hierro total determinada, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente:

Una única administración de Ferinject no debe superar:

- 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa)
- 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis.

Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro

El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1).

Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis

No debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años.

Forma de administración

Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa:

- mediante inyección o
- mediante perfusión o

- durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en dializador.

Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Inyección intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro.

Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

Volumen de Ferinject necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
De > 10 a 20 ml	> 500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro.

Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección Reacciones Adversas).

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo, alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas.

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p. ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

Osteomalacia hipofosfatémica

Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica, incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo. El fosfato sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximaltosa férrica.

Insuficiencia hepática o renal

A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro.

Infección

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Extravasación

Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject.

Excipientes

Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de solución sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto.

La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral.

Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas.

Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto.

Lactancia

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en periodo de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante.

Fertilidad

No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis

La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro.

Nuevas reacciones adversas:

La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 9.000 sujetos recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información).

La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras.

La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección Advertencias y precauciones de empleo para obtener más detalles.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida ⁽¹⁾
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia, parestesia		Pérdida de la conciencia ⁽¹⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽²⁾	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis ⁽¹⁾
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Presíncope ⁽²⁾ , síncope ⁽²⁾ , flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽²⁾	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea ⁽³⁾ , prurito, urticaria, eritema	Angioedema ⁽²⁾ , cambio de color en zonas distantes de la piel ⁽²⁾ , palidez ⁽²⁾	Edema facial ⁽¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatémica ⁽¹⁾

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/perfusión ⁽⁴⁾	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedades seudogripales (cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días) ⁽²⁾	
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamyl-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea		

1 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización; se ha estimado como rara.

2 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico.

3 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara).

4 Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia esta RFA se ha considerado como rara).

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.

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar las indicaciones de la Información para prescripción, versión CCDS 12, conforme a las aprobadas en registro sanitario.

“... está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio”.

De igual manera, la Sala le recuerda al interesado que, la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.1.9.6 XARELTO® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG

Expediente : 19998726
Radicado : 20211104349 / 20231205110
Fecha : 02/08/2023
Interesado : Bayer S.A.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de rivaroxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2023002878 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación/posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión: 16.2 Basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 23 de Feb 2023)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nueva dosificación/posología
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Nuevas interacciones
- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión: 16.2 Basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 23 de Feb 2023)

Nueva dosificación:

Posología

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día.

La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK.

Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Xarelto debe usarse con

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 10 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto 10 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Trituración de los comprimidos

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor.

Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben Xarelto para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Xarelto se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxabán no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatheter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado rivaroxabán en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxabán. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas que no sean cirugías electivas de reemplazo de cadera o rodilla
Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

Xarelto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, Xarelto está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Xarelto está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia; frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotaes de fase III (ver Tabla 1).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III.

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

** Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años [#]	0,74 por 100 pacientes-años*** [#]

* Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3 según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrosis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

C: observado como poco frecuentes en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea).

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a la hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 10 de 2024 SEM
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.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{max} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{max}.

La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la C_{max} medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la C_{máx} media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINES e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINES (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24

horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

3.1.9.7 SOMATULINE® AUTOGEL® 60 MG SOMATULINE® AUTOGEL 90 MG SOMATULINE® AUTOGEL 120 MG

Expediente : 19935650 / 19935648 / 19995723
Radicado : 20241051411 / 20241051182 / 20241051163
Fecha : 04/03/2024
Interesado : IPSEN PHARMA S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene lanreotida acetato 71,5 mg equivalente a lanreotida base 60,00 mg

Cada jeringa prellenada contiene lanreotida acetato 113,6 mg equivalente a lanreotida base 90,00 mg

Cada jeringa prellenada contiene lanreotida acetato 146,4 mg equivalente a lanreotida base 120,00 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, VIPomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETs) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de ki-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información para prescribir CCDS V.4.0 09-Nov-2022 Última Revisión local: Febrero 2024, allegado mediante radicado No. 20241051411, 20241051182 y 20241051163

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344063 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para prescribir CCDS V.4.0 09-Nov-2022 Última Revisión local: Febrero 2024, para el principio activo lanreotida acetato solución inyectable en jeringas prellenadas equivalentes a 60 mg, 90, 120 mg de lanreotida base.

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

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

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las jeringas prellenadas de Somatuline Autogel están disponibles en concentraciones de dosis de 60 mg, 90 mg, y 120 mg.

Posología

Tratamiento de la acromegalia:

La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGFI y desaparición de los síntomas).

El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGFI, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Somatuline Autogel 90 mg cada 28 días.

En pacientes bien controlados con lanreotida, Somatuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 o 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos:

La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará según la mejoría observada.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable:

La dosis recomendada de Somatuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Somatuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal:

En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de lanreotida.

Pacientes de edad avanzada:

En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de lanreotida.

Niños y adolescentes.

No se recomienda el uso de la Somatuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de Administración

Somatuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo. No debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel.

El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

Para los pacientes que reciben una dosis estable de Somatuline Autogel y que han sido capacitados apropiadamente por parte de profesionales de la salud, se pueden inyectar o tener una persona capacitada para inyectar Somatuline Autogel.

En caso de autoinyección, se debe usar como sitio de inyección la parte superior externa del muslo. La decisión respecto de la administración de Somatuline Autogel por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones y advertencias:

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Colelitiasis y complicaciones de la coleditiasis

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares, por ello los pacientes deben ser monitoreados periódicamente.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de cálculos biliares que resultan en complicaciones, como colecistitis, colangitis y pancreatitis, que requieren colecistectomía en pacientes que toman lanreotida. Si se sospechan complicaciones de la coleditiasis, suspenda lanreotida y trate adecuadamente.

Hiper glucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con Somatuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiper glucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%), se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Función pancreática:

Se ha observado Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) en algunos pacientes que reciben tratamiento con lanreotida para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Los síntomas de la IPE pueden incluir esteatorrea, heces blandas, distensión abdominal y pérdida de peso. En pacientes sintomáticos, se debe considerar la detección y el tratamiento apropiado para IPE de acuerdo con las guías clínicas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Somatuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante. La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).

Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., beta-bloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos preclínicos:

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En los ensayos carcinogénicos realizados en ratas y ratones, no se observaron cambios neoplásicos sistémicos a dosis mucho mayores que las alcanzadas en humanos a dosis terapéuticas. Se observó un aumento en la incidencia de tumores subcutáneos en el lugar de inyección, probablemente debido al incremento en la frecuencia de dosis en los animales (diaria comparada con la dosis mensual en humanos), por lo que no debería ser clínicamente relevante.

Lanreotida no mostró ningún potencial genotóxico en las baterías de ensayos in vivo e in vitro realizadas.

Lanreotida no fue teratogénica en ratas ni conejos. Se observó toxicidad embrionaria/fetal en ratas (aumento de la pérdida previa a la implantación) y en conejos (aumento de la pérdida posterior a la implantación).

Los estudios de reproducción en ratas preñadas que recibieron 30 mg/kg por inyección subcutánea cada 2 semanas (cinco veces la dosis en humanos, según las comparaciones del área de superficie corporal) dieron como resultado una disminución de la supervivencia embrionaria/fetal. Los estudios en conejas preñadas que recibieron inyecciones subcutáneas de 0,45 mg/kg/día (dos veces la exposición terapéutica en humanos a la dosis máxima recomendada de 120 mg, según las comparaciones de la

superficie corporal relativa) muestran una disminución de la supervivencia fetal y un aumento de anomalías del tejido blando/esquelético fetal.

Datos clínicos:

Existe una cantidad limitada de datos (menos de 300 casos de embarazos) sobre el uso de lanreotida en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, pero no evidencia de efectos teratogénicos. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lanreotida durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si lanreotida se excreta a través de la leche materna. Debe considerarse un riesgo para el recién nacido. Por lo tanto, las mujeres tratadas con lanreotida no deben amamantar.

Fertilidad

En ratas hembra, se observó disminución de fertilidad secundaria a la inhibición de la secreción de GH a dosis excesivas no administradas en humanos a dosis terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lanreotida tiene influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque no se ha determinado ningún efecto en la capacidad de conducir y usar maquinaria, sí se han informado mareos con Somatuline Autogel. Si un paciente está afectado, él/ella no debe conducir ni operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP-NET tratados con lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones.

Clasificación por sistemas	Muy Comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)
----------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	--	---

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>Investigaciones</i>		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fosfatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal*, sodio sanguíneo disminuido*	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Bradicardia sinusal*		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náusea, vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**	Heces decoloradas*	Pancreatitis, Insuficiencia pancreática exocrina
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia, hipotricosis*		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
<i>Trastornos vasculares</i>			Sofocos*	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		Absceso en el sitio de inyección
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis, Colangitis
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Insomnio*	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos.

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y la información para prescribir CCDS V.4.0 09-Nov-2022 Última Revisión local: Febrero 2024, allegado mediante Radicado No. 20241051411, 20241051182 y 20241051163.

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.10.1 METOTREXATO 500 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19992309
Radicado : 20221073366
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Fresenius Kabi Oncology LTD

Composición: Cada vial por 20 ml de solución inyectable contiene metotrexato 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

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

- Modificación de vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Abril 2022, allegado mediante radicado No. 20221073366

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221073366 se solicita aprobación de modificación de vía de administración, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y el inserto versión Abril 2022, para el principio activo metotrexato 500 mg solución inyectable.

La Sala no encuentra justificación para la presentación y vía de administración propuesta, considerando que la vía subcutánea para este principio activo está indicada para el manejo de enfermedades crónicas como artritis reumatoidea, para los cuales la Sala tiene aprobadas presentaciones en jeringas prellenadas listas para la administración por vía subcutánea; por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información que la sustente.

Asimismo, especificar en el ítem de dosificación/posología en el inserto las indicaciones y el volumen de administración recomendados para la vía subcutánea.

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

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

(LMP) Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

Síndrome de lisis tumoral

Como sucede con otros citotóxicos, el metotrexato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento complementario y las medidas farmacológicas adecuadas pueden evitar o aliviar dichas complicaciones.

Metotrexato y AINEs

Se han descrito mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad digestiva graves (incluso mortal) inesperadas en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en una dosis alta) y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Metotrexato y derrame pleural/ascitis

El metotrexato se elimina lentamente a partir de acumulaciones de líquido (p. ej., derrame pleural, ascitis), lo que da lugar a una semivida terminal prolongada y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acúmulos importantes de líquido, se recomienda iniciar el drenaje del líquido antes del tratamiento y supervisar la concentración plasmática de metotrexato.

Infección o enfermedades inmunológicas

El metotrexato deberá utilizarse con gran cautela en relación con las infecciones activas y suele estar contraindicado en los pacientes con inhibición clara de la respuesta inmunitaria o en los casos en los que se ha demostrado inmunodeficiencia en pruebas analíticas.

Puede producirse neumonía (que en algunos casos puede dar lugar a insuficiencia respiratoria). Pueden producirse infecciones oportunistas potencialmente mortales, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, asociadas al tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, deberá considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

3.1.10.2 METOTREXATO 500 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19992308

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20221073353
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Fresenius Kabi Oncology LTD

Composición: Cada vial de 2 ml contiene metotrexato 50,00 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma y sarcoma.

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

- Modificación de vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Abril 2022, allegado mediante radicado No. 20221073353

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221073353 se solicita aprobación de modificación de vía de administración, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y el inserto versión Abril 2022, para el principio activo metotrexato 500 mg solución inyectable.

La Sala recomienda al interesado que especifique en el ítem de dosificación/posología en el inserto las indicaciones y el volumen de administración recomendados para la vía subcutánea.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

(LMP) Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

Síndrome de lisis tumoral

Como sucede con otros citotóxicos, el metotrexato puede inducir el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complementario y las medidas farmacológicas adecuadas pueden evitar o aliviar dichas complicaciones.

Metotrexato y AINEs

Se han descrito mielosupresión, anemia aplásica y toxicidad digestiva graves (incluso mortal) inesperadas en relación con el tratamiento concomitante con metotrexato (normalmente en una dosis alta) y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Metotrexato y derrame pleural/ascitis

El metotrexato se elimina lentamente a partir de acumulaciones de líquido (p. ej., derrame pleural, ascitis), lo que da lugar a una semivida terminal prolongada y a una toxicidad inesperada. En pacientes con acúmulos importantes de líquido, se recomienda iniciar el drenaje del líquido antes del tratamiento y supervisar la concentración plasmática de metotrexato.

Infección o enfermedades inmunológicas

El metotrexato deberá utilizarse con gran cautela en relación con las infecciones activas y suele estar contraindicado en los pacientes con inhibición clara de la respuesta inmunitaria o en los casos en los que se ha demostrado inmunodeficiencia en pruebas analíticas.

Puede producirse neumonía (que en algunos casos puede dar lugar a insuficiencia respiratoria). Pueden producirse infecciones oportunistas potencialmente mortales, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, asociadas al tratamiento con metotrexato. Cuando un paciente presenta síntomas pulmonares, deberá considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.11.1 B-VIT CAPSULA

Expediente : 20045393
Radicado : 20221061301
Fecha : 13/04/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene tiamina mononitrato (vitamina b1) 25.00000 mg, riboflavina (vitamina b2) 5.00000 mg, nicotinamida 50.00000 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina b6) 50.00000 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deficiencias vitamínicas del complejo B.

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

- Modificación de condición de venta

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221061301 se solicita Modificación de condición de venta. La Sala considera que la indicación del producto de la referencia *“Deficiencias vitamínicas del complejo B”* no cumple con lo establecido en el numeral 2 de la Resolución 0886 del 2004: *“Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios”*.

Adicionalmente, la Sala encuentra que de acuerdo con lo definido en el Anexo 1 - Valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerable de vitaminas, minerales y oligoelementos para suplementos dietarios del Decreto 3863 de 2008, el contenido de Nicotinamida del producto de la referencia (50 mg) supera los niveles máximos tolerables (35 mg) para ser considerado un suplemento dietario de venta libre.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de modificación de condición de venta.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 MINOXIDIL

Expediente : 20202465
Radicado : 20211092156 / 20221112680
Fecha : 10/06/2022
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene minoxidil 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto e información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta la documentación allegada por el interesado mediante anexo al expediente con radicado No. 20221112680 del 10/06/2022, y, que no se encuentra información aprobada en actas.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo MINOXIDIL, en las siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene Minoxidil 5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Minoxidil está indicado para el tratamiento de la hipertensión severa. No debe usarse como el único agente para iniciar la terapia. Es un vasodilatador periférico y debe administrarse junto con un diurético, para controlar la retención de sal y agua, y un agente bloqueador beta-adrenérgico, o un sustituto apropiado, para controlar la taquicardia refleja.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de sus excipientes
- Feocromocitoma
- Hipertensión arterial pulmonar secundaria a estenosis mitral
- Infarto de miocardio reciente

Advertencias y precauciones:

El tratamiento con Minoxidil debe iniciarse bajo rigurosa supervisión médica

Retención de líquidos: Cuando se administra solo, a menudo Minoxidil es la causa de una importante retención de líquidos que provoca síntomas como edema y deterioro clínico en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca. Por tanto, es necesario el tratamiento diurético, solo o asociado a una dieta estricta sin sal, en pacientes que reciben minoxidil. El fracaso de estas medidas puede requerir la suspensión temporal de Minoxidil. Puede producirse hemodilución, lo que conduce a una disminución transitoria del hematocrito, la hemoglobina y el recuento de glóbulos rojos (aproximadamente un 7 % inicialmente, volviendo a los valores previos al tratamiento después de hasta 28 semanas). Se debe controlar el peso de los pacientes y el equilibrio de líquidos y electrolitos en busca de signos de retención de líquidos.

Insuficiencia renal: el medicamento debe administrarse con especial atención para mantener el equilibrio hidroelectrolítico en pacientes con insuficiencia renal pero no en diálisis.

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Infarto del miocardio: Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio solo deben ser tratados con Minoxidil una vez que se haya establecido la estabilización del estado posterior al infarto.

Taquicardia: Minoxidil es un vasodilatador, puede ocurrir taquicardia refleja y posiblemente angina de pecho en pacientes en riesgo. Se recomienda la combinación de un agente beta bloqueador u otro inhibidor del sistema nervioso simpático para reducir o evitar estos cambios.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento: aunque no se ha demostrado una relación causal, se han comunicado numerosos casos de pericarditis durante el tratamiento con minoxidil.

Se ha informado derrame pericárdico, a veces con taponamiento, en 3 a 5% de los pacientes tratados que no están en diálisis. En muchos casos, el derrame pericárdico se asocia con otras posibles etiologías, sin embargo, en algunos pacientes no se identificaron las posibles causas. Los pacientes tratados con Minoxidil deben ser monitoreados de cerca por cualquier indicio de un derrame pericárdico. Puede ser necesaria una pericardiocentesis bajo ultrasonido o cirugía. Si el derrame persiste, se debe considerar la interrupción del tratamiento teniendo en cuenta otros medios disponibles para controlar la hipertensión y el estado clínico del paciente.

Se han notificado casos raros de trombocitopenia y leucopenia.

Precauciones de empleo

Minoxidil no está recomendado para el tratamiento de la hipertensión moderada o limítrofe. Cumplimiento del tratamiento diurético: la retención de agua y sodio superior a 1 kg1,5 kg de peso puede reducir la eficacia de Minoxidil. Por tanto, los sujetos tratados deben ser debidamente informados de la importancia de un buen cumplimiento del tratamiento diurético y de la dieta libre de sodio, así como de un control periódico de su peso.

Hipertricosis: todos los pacientes deben ser Los sujetos tratados deben estar plenamente informados de que el alargamiento, el engrosamiento y el aumento de la pigmentación del cabello (hipertricosis no asociada con anomalías endocrinas) son comunes en la mayoría de los sujetos tratados con Minoxidil. Por lo general, comienza en la cara de tres a seis semanas después del inicio del tratamiento, puede retroceder ligeramente durante el tratamiento prolongado. Sin embargo, menos del 10% de los pacientes toleraron muy poco o no toleraron esta hipertricosis. En general, la hipertricosis se resuelve espontáneamente y el estado previo al tratamiento puede alcanzarse de uno a seis meses después de la interrupción del tratamiento.

Cambios en la onda T en el ECG: Poco después de iniciar la terapia con Minoxidil, aproximadamente el 60% de los pacientes presentan alteraciones en el ECG en la dirección y magnitud de sus ondas T. Grandes cambios pueden invadir el segmento ST, sin estar acompañados de evidencia de isquemia miocárdica. Estos cambios asintomáticos suelen desaparecer con la continuación del tratamiento. Los valores de ECG vuelve al estado previo al tratamiento cuando se suspende el Minoxidil.

Suspensión del tratamiento: cuando se suspende el tratamiento, no suele haber fenómeno de rebote hipertensivo, aunque, excepcionalmente, se comunican algunos casos; por otro lado, se ha observado, como con cualquier otro tratamiento antihipertensivo, un retorno de las cifras de presión arterial al nivel previo a la introducción de Minoxidil dentro de la terapia antihipertensiva.

Población pediátrica: en niños es obligatoria la administración adecuada y personalizada de Minoxidil, betabloqueantes y diuréticos. Deben llevarse a cabo en un ambiente hospitalario bajo una rigurosa supervisión médica especializada. Se requiere precaución

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuando hay insuficiencia renal. Debe vigilarse cuidadosamente la aparición de edema periférico o cualquier otro signo de insuficiencia cardiaca congestiva. Debe controlarse la función renal, el peso corporal y la diuresis. Es necesario un control regular durante el tratamiento con Minoxidil.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los padres y al personal médico de la posible aparición de hipertrichosis.

Embarazo: Hay datos limitados sobre el uso de Minoxidil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Minoxidil no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se ha informado hirsutismo neonatal después de la exposición a Minoxidil durante el embarazo.

Lactancia: Se ha informado que Minoxidil se excreta en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Minoxidil teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad: No existen datos sobre la fertilidad tras el uso de minoxidil en hombres o mujeres. Se observó una disminución dependiente de la dosis en la tasa de concepción en un estudio de fertilidad realizado con ratas macho y hembra. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para este estudio fue superior a 1 mg/kg por día en ratas tratadas. Se ha demostrado un efecto teratogénico en ratas a dosis superiores a 80 mg/kg/día. La administración oral de minoxidil se ha asociado positivamente con una mayor reabsorción fetal en conejos a dosis asociadas con toxicidad materna. No se han demostrado efectos teratogénicos en conejos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por la respuesta individual al tratamiento, especialmente al inicio de la terapia.

Dosis y grupo etario:

El tratamiento antihipertensivo con diuréticos y betabloqueantes debe ajustarse antes de la combinación de Minoxidil. Cuando se prescribe otro simpaticolítico, se debe reducir la dosis inicial de Minoxidil

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg al día. Si es necesario, esta dosis se puede aumentar posteriormente hasta 20 mg, y luego a 40 mg al día (administrados como dosis única o dividida en dos dosis). Los aumentos de dosis deben hacerse en incrementos de 5 mg a 10 mg por día debe hacerse gradualmente a intervalos de al menos tres días. Si se ha alcanzado una dosis de 50 mg, la dosis puede aumentar en 25 mg de Minoxidil por día sin exceder los 100 mg al día. Si la disminución deseada de la presión arterial diastólica supera los 30 mmHg, la dosis debe dividirse en dos dosis diarias para mantener las fluctuaciones diarias de la presión arterial lo más bajas posible.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En casos de hipertensión aguda, grave y peligrosa para la vida, se puede conseguir una reducción más rápida de la tensión arterial mediante incrementos de la dosis de 5 mg cada 6 horas y sometiendo al paciente a una monitorización continua de la presión sanguínea.

Niños de 12 años o menores:

El uso de Minoxidil en niños está restringido a niños con hipertensión severa asociada con daño de órganos diana, cuando otros tratamientos han fallado. Los datos sobre el uso de Minoxidil en niños y especialmente en lactantes son muy limitados. Las recomendaciones de dosificación solo pueden considerarse como una guía aproximada para el tratamiento en la actualidad, están basadas en la publicación de algunos informes de casos y estudios que involucran a un pequeño número de niños. Según estos informes, la dosis inicial es de 0,2 mg/kg en dosis única o dividida. Un aumento de la dosis en pasos de 0.1 a 0.2 mg/kg/día a intervalos de al menos 3 días es esencial. La dosis efectiva es de 0,25 a 1,0 mg/kg/día. El máximo la dosis es de 50 mg/día.

El tratamiento de niños con Minoxidil solo debe iniciarse bajo la estrecha supervisión médica especializada.

Pacientes con insuficiencia renal o diálisis:

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se debe considerar el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. El tratamiento se iniciará una vez al día a una dosis baja y luego se incrementará a la dosis mínima efectiva para obtener el efecto terapéutico deseado. Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Sobredosis

Si se produce una hipotensión excesiva, es más probable que se produzca en asociación con un bloqueo residual del sistema nervioso simpático (efectos tipo guanetidina o bloqueo alfa-adrenérgico). La 6 de 9 administración intravenosa de suero salino es el tratamiento recomendado. Debe evitarse el uso de medicamentos simpaticomiméticos, como noradrenalina o adrenalina (norepinefrina o epinefrina) debido a su excesiva acción cardioestimulante. Sólo debe utilizarse fenilefrina, que revierte los efectos de minoxidil, si se evidencia una perfusión inadecuada de un órgano vital.

Interacciones:

Combinaciones Recomendadas

- **Diuréticos**

Minoxidil debe combinarse con una dosis diurética suficiente para mantener el equilibrio hídrico y de sodio.

- **Inhibidor del sistema nervioso simpático**

Se prescribirá un agente bloqueador del sistema nervioso simpático en combinación con Minoxidil para limitar el aumento de la frecuencia cardíaca. El compuesto de elección será un betabloqueante a una dosis equivalente en adultos de 80-160 mg al día de propranolol. En caso de contraindicaciones a los bloqueadores beta, se puede prescribir α -metil-dopa

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o clonidina, comenzando la administración al menos 24 horas antes que la de Minoxidil.

La interacción de Minoxidil con agentes bloqueantes simpáticos como guanetidina o betanidina puede producir una reducción excesiva de la presión arterial y/o hipotensión ortostática. Si es posible, la guanetidina debe suspenderse mucho antes de comenzar el tratamiento.

Asociaciones a tener en cuenta

- Imipramina antidepresivos, neurolépticos
- Riesgo de manifestación de hipotensión ortostática.
- Corticoides y tetracosactida, fenilbutazona y pirazoles
- Retención hidrosódica
- Indometacina y, por extrapolación, otros AINE
- Riesgo de reducción del efecto antihipertensivo.

Reacciones adversas:

La calificación de frecuencia se definen como:

Muy común: ($\geq 1/10$)

Común: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

No común: ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10,000$ to $1/1000$)

Muy raro: ($\geq 1/10,000$)

No conocido: No puede ser estimado por disponibilidad de Datos.

Tabla 1 Reacciones Adversas

MedDRA Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Efecto no deseado
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
Desorden del metabolismo y nutrición	Común	Edema, retención de fluido
Desordenes cardiacos	Muy común	Taquicardia, pericarditis
	Común	Derrame pericárdico, taponamiento cardíaco.
	No conocido	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	No conocido	Derrame pleural
Desordenes gastrointestinales	No conocido	Desorden gastrointestinal
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos	Muy común	Hipertriosis, cambio de color del cabello
	Raro	síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis ampollosa, sarpullido.
Sistema reproductivo y trastorno mamario	No conocido	Sensibilidad en los senos
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	No conocido	Edema periférico asociado o independiente del aumento de peso.
Investigaciones	Muy común	ECG Anormal
	No conocido	Aumento de la creatinina en sangre. Aumento de urea en sangre.

Efectos adversos que pueden verse agravados por Minoxidil:

Edema periférico asociado o no al aumento de peso.

Aumento del ritmo cardíaco.

Hipertriosis.

Disminución temporal de la hemoglobina y el hematocrito.

Elevación temporal de la creatinina sérica y azotemia.

Efectos raramente observados: hipotensión ortostática relacionada con la ingesta previa o simultánea de guanetidina.

Para las siguientes reacciones adversas: retención de líquidos, taquicardia, pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco.

El seguimiento posterior a la comercialización ha demostrado, a partir de un estudio específico, que de 50 pacientes que tomaban Minoxidil por vía oral, se evidenció un único caso de derrame pericárdico en un paciente de 2 años con antecedentes de insuficiencia cardíaca, diálisis renal y peritoneal, que se resolvió después del tratamiento.

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además, la estimación del número total de casos expuestos (basado en solo 9 meses de datos) es de aproximadamente 17 000 años-paciente sin uso significativo en niños.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(s) en Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10

Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

Siendo las 16:00 del día 20 de agosto de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTROYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 10 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16