

Contenido	
ACTA No. 01 DE 2025 Tercera parte.....	3
ORDEN DEL DÍA.....	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	3
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	4
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.....	4
3.1.5.1 MIDEXEL.....	4
3.1.5.2 MIDEXEL® 2.5.....	11
3.1.5.3 IDEFEX® FRUIT.....	19
3.1.5.4 MIDEXEL® 5.....	24
3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración.....	25
3.1.6.1 KOMENCY® ESCITALOPRAM 15 MG TABLETA RECUBIERTA.....	25
3.1.6.2 ALLEANCE OFTENOL®.....	39
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.....	46
3.1.7.1 LENALIDOMIDA 5 MG.....	46
3.1.7.2 LENALIDOMIDA 10 MG.....	46
3.1.7.3 LENALIDOMIDA 15 MG.....	47
3.1.7.4 CLOBAM 20 MG.....	48
3.1.7.5 CLOBAZAM TABLETAS 10MG (CLOBAM 10MG).....	48
3.1.9 Modificación de dosificación y posología.....	49
3.1.9.1 TRILEPTAL® 6 % SUSPENSION.....	49
3.1.9.2. LOSARTAN POTASICO 50 MG/HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG TABLETA RECUBIERTA63.....	
3.1.9.3 ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 100MG.....	82
ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 200MG.....	82
3.1.9.4 INVANZ®.....	103
3.1.9.5 QLAIIRA.....	110
3.1.9.6 DISGRASIL®.....	115
3.1.9.7 XELJANZ® 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS.....	123
3.1.9.8 ESOMEPRAZOL 20 mg.....	149
3.1.9.9 ZAVICEFTA®.....	162
3.1.9.10 SOMESE® 0.25 MG TABLETAS.....	172
3.1.9.11 IMPLANON NXT 68 MG.....	177
3.1.9.12 IBUPROFENO SUSPENSION.....	205
3.1.9.13 DESLORATADINA 5 MG TABLETAS.....	215
3.1.9.14 RINVOQ® 30 MG.....	217
3.1.9.15 CYTIL V 50 MCG.....	250
3.1.9.16 TEGRETOL® 2% SUSPENSION.....	252
TEGRETOL® RETARD DE 200 MG.....	252
TEGRETOL® RETARD DE 400 MG.....	252
3.1.9.17 ZITROMAX® POLVO PARA SUSPENSION ORAL.....	263
ZITROMAX® 500 MG.....	263

3.1.9.18	LORATADINA JARABE.....	270
3.1.9.19	VOCABRIA 200MG/ML SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA	271
	VOCABRIA® 30MG TABLETAS RECUBIERTAS	271
3.1.11	Modificación de condición de venta.....	288
3.1.11.1	UROXACIN® 200 MG	288
3.1.12	Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales	289
3.1.12.1	PIPOTIAZINA PALMITATO 25MG/1ML SOLUCIÓN INYECTABLE	289
3.1.12.2	TREPROSTINILO SOLUCIÓN ESTERIL PARA INHALACIÓN ORAL 0,6MG/1ML 293	
3.1.12.3	HEPATITIS B - VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG) 20 mg / DOSIS (1 mL) SOLUCIÓN INYECTABLE	294
3.1.13	Unificaciones	296
3.1.13.1	ACIDO OROTICO + OXIPURINA	296
3.1.13.2	KETOCONAZOL CHAMPÚ 2%	297
	KETOCONAZOL CHAMPÚ 1%	297
	KETOCONAZOL CHAMPÚ 0,50%	297
	KETOCONAZOL CREMA 2%.....	297
	KETOCONAZOL POLVO TÓPICO 2%.....	297
3.1.13.3	KETAKOV® SOLUCION INYECTABLE 50 mg/mL.....	301
3.4	ACLARACIONES	312
3.4.1	FIBRINÓGENO COAGULABLE POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 1G/VIAL.....	312
3.4.2	CRISOM® 50 mg. TABLETAS RECUBIERTAS	312
	CRISOM® 100 mg. TABLETAS RECUBIERTAS.....	312

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30 Y 31 DE ENERO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 MIDEXEL

Expediente : 20234092
Radicado : 20221159329 / 20241242870
Fecha : 29/07/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Composición: Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 1 mL (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024012533 emitido mediante Acta No. 11 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3., 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
- Inserto Versión 1 allegado en la respuesta de auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024012533 emitido mediante Acta No. 11 de 2023, numeral 3.1.5.3., con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto versión 1 allegado en la respuesta auto.

Composición: Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 1 mL (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Midazolam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardíaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas.

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.

Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Muy raras: $< 1/10.000$

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardíacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardíaca**, hipotensión**, vasodilatación**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

****Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.**

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos

El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos

Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa para el VIH

La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos

Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol.

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, midexel, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática

Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

Estudios han demostrado dosis seguras a 0.3 mg/kg peso.

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación: Intervalo de edad	Dosis
3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva recurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1 allegado en el Radicado 20241242870.

3.1.5.2 MIDEXEL® 2.5

Expediente : 20234116
Radicado : 20221159649 / 20241073635
Fecha : 29/07/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 0,5 ml (2.5 mg / 0.5 mL)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023014391 emitido mediante Acta No. 11 de 2023 SEM numeral 3.1.5.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado en la respuesta auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023014391 emitido mediante Acta No. 11 de 2023, numeral 3.1.5.4., con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto versión 1 allegado en la respuesta auto.

Composición:

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 0,5 ml (2.5 mg / 0.5 mL)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.
Miastenia grave.
Insuficiencia respiratoria grave.
Síndrome de apnea del sueño.
Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Midazolam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardíaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas.

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.
Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Muy raras: $< 1/10.000$

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardiacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardiaca**, hipotensión**, vasodilatación**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

****Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.**

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos

El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos

Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa para el VIH

La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos

Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol.

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, midexel, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática

Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

Estudios han demostrado dosis seguras a 0.3 mg/kg peso.

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación: Intervalo de edad	Dosis
3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva recurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1 allegado en el Radicado 20241073635.

3.1.5.3 IDEFEX® FRUIT

Expediente : 20243038
Radicado : 20221279060 / 20241237025
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL contiene 66,7 g de lactulosa

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones:
Laxante útil en:

- Coadyuvante en el manejo a corto plazo del estreñimiento ocasional cuando medidas no farmacológicas han sido insuficientes. No se recomienda su uso frecuente ni prolongado en esta indicación.
- Coadyuvante en condiciones en las que una deposición blanda se considera de beneficio médico tales como hemorroides, post-cirugía colónica/anal.
- Coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía porto sistémica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024012528 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto CCDS000283 versión 8 septiembre 2024 allegado mediante en la respuesta auto.
- Información para Prescribir CCDS000283 versión 8 septiembre 2024 allegado mediante en la respuesta auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024012528 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.5., con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto/información para prescribir CCDS000283 versión 8 septiembre 2024 allegado en la respuesta auto.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con la solicitud de registro sanitario para un medicamento cuya composición es igual a la de otro medicamento ya registrado por el mismo interesado, unificación de indicaciones para los medicamentos cuyo principio activo sea lactulosa, ajuste de inserto e información para prescribir y mantenimiento de condición de venta bajo prescripción médica por no cumplimiento de criterios definidos en el artículo 1 de la Resolución 886 de 2004.

Con respecto al primer requerimiento, el interesado informa del cambio del nombre del titular del producto de la referencia y adjunta la documentación técnico legal respectiva. Con respecto al cambio en la condición de venta la Sala encuentra razonables los argumentos presentados por el interesado y por consiguiente, recomienda el cambio a la condición de venta libre, quedando la información farmacológica, así

Composición:

Cada 100 mL contiene 66,7 g de lactulosa

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones:

Laxante útil en:

- Coadyuvante en el manejo a corto plazo del estreñimiento ocasional cuando medidas no farmacológicas han sido insuficientes. No se recomienda su uso frecuente ni prolongado en esta indicación.
- Coadyuvante en condiciones en las que una deposición blanda se considera de beneficio médico tales como hemorroides, post-cirugía colónica/anal.
- Coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía porto sistémica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes.
- Galactosemia.
- Obstrucción gastrointestinal, perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva.

Precauciones y Advertencias

Se recomienda consultar a un médico en caso de:

- Síntomas abdominales dolorosos de causa indeterminada antes de iniciar el tratamiento.
- Efecto terapéutico insuficiente después de varios días.

El uso crónico de dosis no ajustadas y el mal uso pueden provocar diarrea y alteración del equilibrio electrolítico.

La dosis normalmente utilizada en caso de estreñimiento no debería suponer un problema para los diabéticos.

Población pediátrica:

Los laxantes deben únicamente utilizarse en niños en casos excepcionales y bajo supervisión médica. Se debe tener en cuenta que el reflejo que causa la defecación puede alterarse durante el tratamiento.

Información sobre residuos de fabricación con efecto conocido:

Este producto contiene lactosa, galactosa y fructosa de la ruta de producción. Por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La lactulosa debe administrarse con cuidado a los pacientes que no toleran la lactosa.

Información sobre excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene propilenglicol (E1520). La administración conjunta con cualquier sustrato de la a alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede inducir efectos adversos graves en los recién nacidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Idefex® Fruit puede utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: No se anticipan efectos en el recién nacido/infante lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a la lactulosa es insignificante. **Idefex® Fruit** puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: No se esperan efectos, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Puede presentarse flatulencia durante los primeros días de tratamiento. Por regla general, desaparece después de unos días.

Cuando se usan dosis más altas que las indicadas, pueden presentarse dolor abdominal y diarrea. En tales casos, la dosis debe reducirse.

Si se usan dosis altas (normalmente solo asociadas con encefalopatía hepática, HE) durante un período prolongado, el paciente puede experimentar un desequilibrio electrolítico debido a la diarrea.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad principalmente limitadas a la piel e identificadas como posibles reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Los siguientes efectos adversos se han experimentado con las frecuencias indicadas a continuación en pacientes tratados con lactulosa en ensayos clínicos controlados con placebo [muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)] o se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación [frecuencia no conocida (no se puede estimar una frecuencia precisa a partir de los datos disponibles)].

Sistema/Clase de órgano	Categoría de frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad ad.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea.	Flatulencias, dolor abdominal, náuseas, vómito.		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				Rash, prurito, urticaria, eritema.
Investigaciones			Desbalance de electrolitos debido a diarrea.	

Población pediátrica:

Se espera que el perfil de seguridad en niños sea similar al de los adultos.

Sobredosis:

Si la dosis es demasiado alta, puede ocurrir lo siguiente:

Síntoma: Diarrea y dolor abdominal.

Tratamiento: Suspensión del tratamiento o reducción de la dosis. La pérdida extensa de líquidos por diarrea o vómitos puede requerir la corrección de los trastornos electrolíticos.

Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacciones

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática:
No existen recomendaciones posológicas especiales, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

En la indicación “Coadyuvante al manejo del estreñimiento ocasional se recomienda usar por pocos días, si no hay respuesta de dos a tres días acudir al médico, no repetir el tratamiento sin supervisión médica.”

Se debe ingerir una dosis única de lactulosa y no se debe mantener en la boca durante un período de tiempo prolongado.

En el caso de una dosis diaria única, debe tomarse a la misma hora, por ejemplo, durante el desayuno.

Durante la terapia con laxantes se recomienda beber cantidades suficientes de líquidos (1,5-2 L, equivalente a 6-8 vasos) durante el día.

La solución de lactulosa se puede administrar diluida o sin diluir.

Para la presentación en frasco, se puede usar la taza medidora.

Dosificación en caso de estreñimiento o en condiciones en las que una deposición blanda se consideren un beneficio médico:

La lactulosa puede administrarse en una dosis diaria única o en dos dosis divididas. Después de unos días, la dosis inicial puede ajustarse a la dosis de mantenimiento según la respuesta al tratamiento. Pueden ser necesarios varios días (2-3 días) de tratamiento antes de que se produzca el efecto del tratamiento.

Idefex® Fruit solución oral en frascos

	Dosis inicial diaria	Dosis de mantenimiento diaria
<i>Adultos y adolescentes</i>	15-45 mL	15-30 mL
<i>Niños (7-14 años)</i>	15 mL	10-15 mL
<i>Niños (1-6 años)</i>	5-10 mL	5-10 mL
<i>Infantes (menores a 1 año)</i>	hasta 5 mL	hasta 5 mL

Condición de venta: Venta libre.

Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS000283 versión 8 septiembre 2024 y la información para prescribir CCDS000283 versión 8 septiembre 2024 allegados en la respuesta auto.

La Sala recomienda que la presente información aplica a todos los productos con principio activo lactulosa.

3.1.5.4 MIDEXEL® 5

Expediente : 20253089
Radicado : 20231102351
Fecha : 21/04/2023
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 1mL (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

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
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20231102351

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado mediante Radicado 20231102351, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita aprobación de Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario para la indicación *“Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes”*, asimismo aprobación del Inserto Versión 1 allegado mediante Radicado No. 20231102351.

La Sala encuentra que la información es la misma a un producto ya evaluado, por lo tanto, se remite al interesado al numeral 3.1.5.1 de la presenta Acta.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 KOMENCY® ESCITALOPRAM 15 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20193641
Radicado : 20201227766 / 20231335737
Fecha : 02/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene oxalato de escitalopram equivalente a 15 mg de escitalopram.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones

Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída. Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia. Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023008443 emitido mediante Acta No. Acta 13 de 2022, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Protección de datos no divulgados
- Inserto Versión 13 allegado en la respuesta auto
- Información para prescribir Versión 13 allegado en la respuesta auto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023008443 emitido mediante Acta No. 13 de 2022, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de nueva concentración, protección de datos no divulgados y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 13 allegados en la respuesta a auto.

Analizada la respuesta al auto, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene oxalato de escitalopram equivalente a 15 mg de escitalopram.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

- Tratamiento y prevención de recaída o recurrencia de la depresión mayor

- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia;
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG);
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social);
- Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Contraindicaciones:

Esc® (escitalopram oxalato) está contraindicado en pacientes hipersensibles al escitalopram o cualquiera de sus componentes.

El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) irreversibles no selectivos está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc.

Se contraindica el tratamiento concomitante con pimozida. La combinación de escitalopram con IMAO-A (p. ej. moclobemida) reversible o linezolid (IMAO reversible no selectivo) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

Esc® (escitalopram oxalato) está contraindicado en pacientes diagnosticados con prolongación del intervalo QT o síndrome de QT largo congénito.

Se contraindica el Esc® (oxalato de escitalopram) en el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Categoría de riesgo C: - Los datos clínicos sobre el uso de oxalato de escitalopram durante el embarazo son limitados.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción.

No use el oxalato de escitalopram durante el embarazo a menos que la necesidad sea clara y se evalúen cuidadosamente el beneficio y riesgo de usar este medicamento.

Se debe observar a los recién nacidos si el uso materno de escitalopram ha continuado en etapas más avanzadas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Si se usa escitalopram hasta el día del nacimiento o cerca del mismo, es posible que la interrupción del tratamiento tenga efectos en el recién nacido.

Si se usa Esc® (oxalato de escitalopram) durante el embarazo, no lo interrumpa abruptamente. La interrupción deberá ser gradual.

Se han observado las siguientes reacciones en recién nacidos, después de usar ISRS / ISRN en los últimos meses de embarazo: dificultad para respirar, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultades para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, agitación, irritabilidad, letargo, llanto

constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos efectos también pueden ser indicativos de síndrome serotoninérgico o de la retirada brusca del medicamento durante el embarazo. En la mayoría de los casos, estas complicaciones comienzan inmediatamente o poco después (< 24 horas) después del parto.

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1000 mujeres embarazadas. En la población general, ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1000 mujeres embarazadas.

LACTANCIA

Se excreta el escitalopram en la leche materna. Las mujeres que amamantan no deben recibir tratamiento con escitalopram. En situaciones en las que no sea posible eliminar el medicamento debido a la gravedad de la afección médica, reemplace la lactancia materna con leche industrializada específicamente para recién nacidos.

FERTILIDAD

Los estudios en animales han demostrado que el citalopram puede afectar la calidad del esperma. Los informes de casos en humanos con algunos ISRS han demostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. Hasta ahora no ha habido ningún impacto en la fertilidad humana.

No se debe utilizar este medicamento por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse los antidepresivos en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición e ira) se observaron con más frecuencia en los estudios clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a la clase terapéutica de ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

ANSIEDAD PARADOJICA

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas de ansiedad intensificados al comienzo del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica suele desaparecer en 2 semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico.

CONVULSIONES

Los ISRS pueden reducir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución cuando se administran con otros fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo [antidepresivos neurolépticos, por ejemplo (tricíclicos, ISRS) (fenotiazinas, tioxantenos

butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol].

Suspenda escitalopram en un paciente con convulsiones por primera vez o si hay un aumento en la frecuencia de las convulsiones (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Evite el uso de ISRS en pacientes con epilepsia inestable y controle a los pacientes con epilepsia controlada, bajo orientación médica.

MANÍA

Utilice ISRS con orientación médica en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Suspenda los ISRS en cualquier paciente que entre en una fase maníaca.

DIABETES

En pacientes diabéticos, el tratamiento con ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia), posiblemente debido a una mejoría de los síntomas depresivos. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y / o los agentes hipoglucemiantes orales en uso.

SUICIDIO / PENSAMIENTOS SUICIDALES O EMPEORAMIENTO CLÍNICO

La depresión se asocia con un aumento de pensamientos suicidas, actos de autolesión y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa de la enfermedad. Dado que no hay una mejora significativa en las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente hasta que se produzca una mejora significativa. En la práctica clínica, se observa un mayor riesgo de suicidio al inicio del tratamiento, cuando hay una pequeña mejoría parcial.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que está indicado escitalopram también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de suicidio o eventos relacionados. Estas enfermedades pueden ser comórbidas con la depresión. Se deben aplicar las mismas precauciones indicadas en los casos de tratamiento de pacientes con depresión cuando se trate a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de intentos de suicidio y / o ideación suicida, ambos antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de intentos de suicidio y deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con antidepresivos. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años. Se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente los de alto riesgo. Deben tener seguimiento para el tratamiento, especialmente al inicio y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y sus familiares) deben ser conscientes de la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos y cambios de comportamiento inusuales y buscar ayuda médica de inmediato si aparecen estos síntomas.

ACATISIA / AGITACIÓN PSICOMOTORA

El uso de ISRS e IRSN se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud desagradable o incómoda y la necesidad de moverse asociada con la incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Cuando ocurre es más común en las primeras semanas de tratamiento. Los pacientes que desarrollan estos síntomas pueden empeorar a medida que aumenta la dosis.

HIPONATREMIA

Se ha informado que la hiponatremia, probablemente relacionada con la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), es un efecto adverso poco frecuente con el uso de ISRS. Por lo general, se resuelve al suspender el tratamiento. Se debe tener precaución con los pacientes de riesgo, como los ancianos, los pacientes cirróticos o aquellos que toman medicamentos concomitantes que se sabe que causan hiponatremia.

SANGRADO

Hay informes de sangrado cutáneo anormal, como hematomas y púrpura, con el uso de ISRS. Se recomienda seguir las indicaciones del médico en el caso de pacientes que estén recibiendo tratamiento con ISRS de forma concomitante con fármacos que se sabe que afectan la función plaquetaria [p. Ej., Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideo (AINE), ticlopidina y dipiridamol] y en pacientes con tendencia conocida a hemorragia. El uso concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar la tendencia a sangrar.

ELECTROCONVULSOTERAPIA (ECT)

La experiencia clínica en el uso combinado de ISRS y ECT es limitada, por lo que se recomienda precaución.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos con efectos serotoninérgicos, como sumatriptán u otros triptanos, como tramadol y triptófano. En casos raros, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan ISRS de forma concomitante con fármacos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, como agitación, temblor, mioclonías e hipertermia, puede indicar el desarrollo de esta afección. Si esto ocurre, el tratamiento con ISRS y fármacos serotoninérgicos debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse un tratamiento sintomático.

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

HIERBA DE SAN JUAN

El uso concomitante de ISRS y productos a base de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas.

SÍNTOMAS DE DESCONTINUACIÓN

Los síntomas de interrupción cuando se interrumpe el tratamiento son comunes,

especialmente si la interrupción es abrupta.

En los estudios clínicos, los eventos adversos durante la interrupción del tratamiento ocurrieron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y el 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de interrupción depende de varios factores, incluida la duración del tratamiento, la dosis de la terapia y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración excesiva, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales, son las reacciones más comúnmente relatadas. Por lo general estos síntomas son ligeros a moderados, mientras tanto, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave.

Por lo general ocurren en los primeros días de discontinuación del tratamiento, pero ya hubo relatos muy raros de síntomas en pacientes que inadvertidamente olvidaron una dosis. Estos síntomas suelen ser autolimitados y suelen resolverse en 2 semanas, aunque en algunos pacientes pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por tanto, se recomienda que la dosis de escitalopram se reduzca gradualmente cuando se interrumpa el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, según la necesidad del paciente.

ENFERMEDAD CORONARIA

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria.

EXTENSIÓN DEL INTERVALO QT

Se ha demostrado que escitalopram provoca un aumento de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluida Torsades de Pointes, durante el período poscomercialización del producto, predominantemente en pacientes mujeres, con hipopotasemia, prolongación del intervalo QT o con otras enfermedades cardíacas preexistentes.

Se recomienda precaución en pacientes que tengan bradicardia significativa, o que hayan sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio o con insuficiencia cardíaca descompensada.

Las alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben tratarse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Se debe considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento con escitalopram en pacientes con enfermedad cardíaca estable.

Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, se debe suspender el tratamiento y realizar un ECG.

USO EN ANCIANOS, NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO

Para uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo, véase POSOLOGÍA Y MODO DE USAR.

GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

Los ISRS, incluido el escitalopram, pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila y provocar midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial de reducir el ángulo del ojo, lo que da como resultado un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR U OPERAR MÁQUINAS

El escitalopram no afecta la función intelectual ni el rendimiento psicomotor. Sin embargo, al igual que con otros fármacos psicotrópicos, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de interferencia con su capacidad para conducir automóviles y operar máquinas. Durante el tratamiento, no conduzca vehículos ni opere maquinaria hasta que sepa si Esc® (escitalopram oxalato) le afecta. Su habilidad y atención pueden verse afectadas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y generalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas que se sabe que están relacionadas con los ISRS y que se han notificado para escitalopram tanto en estudios clínicos controlados con placebo como en informes de acontecimientos espontáneos después de la comercialización del medicamento, se enumeran a continuación, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se tomaron de estudios clínicos; no se corrigen con placebo. Las frecuencias se definieron como: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar con los datos actuales).

	Muy común	Común	No común	Raro:	Desconocido
Trastornos de la sangre linfática					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito, aumento del apetito, aumento de peso	Pérdida de peso		Hiponatremia, anorexia ¹
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, disminución de la libido, anorgasmia femenina	Bruxismo, agitación, irritabilidad, ataques de pánico, estado de confusión.	Agresividad de despersonalización, alucinaciones	Mania, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesias, temblores.	Cambios en el gusto y el sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones, agitación psicomotora / acatisia ¹
Trastornos de la vista			Midriasis, trastornos visuales		
Trastornos auditivos			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado en el ECG, arritmia ventricular incluyendo Torsades des Pointes
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Sinusitis, bostezo	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Sangrado gastrointestinal (incluye hemorragia directa)		

Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, cambios en las pruebas de función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Aumento de la sudoración	Urticaria, alopecia, eritema (erupción), picazón		Equimosis, angioedemas
Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos		Artralgia, mialgia			
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación e impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		

1. Estos eventos se han informado para la clase terapéutica de ISRS.
2. Se notificaron casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento.

Extensión del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, que incluye Torsades de Pointes, durante el período de comercialización, predominantemente en pacientes del sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación del intervalo QT preexistente causada por otras enfermedades cardíacas.

Efectos de Clase

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años o más, muestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ADT (antidepresivo tricíclico). Se desconoce el mecanismo que conduce a este riesgo.

Síntomas de interrupción observados cuando se suspende el tratamiento

Es común que la interrupción de ISRS / IRSN (particularmente cuando sea abrupta) cause síntomas de interrupción. Mareos, cambios sensoriales (incluye parestesia y sensación de descargas eléctricas), cambios de sueño (incluye insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores, confusión, sudoración profusa, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, la irritabilidad y los cambios visuales son las reacciones relatadas con mayor frecuencia.

Generalmente, estos eventos son de intensidad leve a moderada y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y / o prolongados. Cuando el tratamiento con escitalopram ya no sea necesario, se recomienda interrumpirlo gradualmente, con reducción progresiva de la dosis.

Notificación de sospecha de evento adverso

Es importante la notificación de sospechas de eventos adversos de medicamentos después de la aprobación. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio / riesgo de la medicación. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de eventos adversos a través del Sistema de notificación de vigilancia de la salud, como se describe a continuación:

Interacciones

Combinaciones contraindicadas:

Inhibidores irreversibles no selectivos de la mao (monoaminoxidasa)

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que utilizan un isrs combinado con un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivo, y en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con ISRS y han iniciado el tratamiento con IMAO en algunos casos, los pacientes desarrollaron síndrome serotoninérgico.

Escitalopram está contraindicado en combinación con imao irreversibles no selectivos. comience a usar escitalopram 14 días después de suspender el tratamiento con un imao irreversible. inicie el tratamiento con un imao irreversible no selectivo al menos 7 días después de interrumpir el tratamiento con escitalopram.

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con citalopram racémico (40 mg / día por 11 días) provocó un aumento de la asc y la cmax de pimozida, aunque no de forma constante durante todo el estudio. La coadministración de pimozida y citalopram resultó en un aumento significativo en el intervalo qtc de aproximadamente 10 ms. debido a la interacción observada con una dosis baja de pimozida, la administración concomitante de escitalopram y pimozida está contraindicada.

Inhibidor selectivo reversible de MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO-A, como la moclobemida, está contraindicada. Si la combinación se considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y se debe fortalecer el seguimiento clínico.

Inhibidor reversible no selectivo de la mao (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor de la MAO no selectivo reversible y no debe administrarse a pacientes en tratamiento con escitalopram. Si la combinación se considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y bajo seguimiento clínico

Inhibidor selectivo irreversible de MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se recomienda precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. Se coadministraron con seguridad dosis de selegilina de hasta 10 mg diarios en asociación con escitalopram.

Extensión del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos entre escitalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Sin embargo, no se puede descartar un efecto aditivo entre estos medicamentos y el citalopram. Por tanto, la administración concomitante de citalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos (por ej., Derivados de fenotiazina, pimozida y haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ej., Esparfloxacino, moxifloxacino, Eritromicina, pentamidina y antimaláricos intravenosos, en particular halofantrina), algunos antihistamínicos (astemizol y mizolastina), entre otros, están contraindicados.

COMBINACIONES QUE REQUIEREN PRECAUCIÓN CUANDO SE UTILIZAN:

Medicamentos de acción serotoninérgica

La administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (p. Ej., Tramadol, sumatriptán) puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que reducen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden reducir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución al usar escitalopram y otros medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo [por ejemplo, antidepresivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol].

Litio, Triptófano

Se han notificado casos de aumento de reacciones cuando se administraron ISRS de forma concomitante con litio o triptófano, por lo tanto, el uso concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse bajo orientación médica.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de ISRS y productos a base de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas

Hemorragia

Pueden ocurrir cambios en los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. Los pacientes que usan anticoagulantes orales deben controlar cuidadosamente su coagulación cuando se inicia o se detiene el tratamiento con escitalopram

El uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar las tendencias hemorrágicas

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que otras drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central, no se recomienda la combinación con alcohol.

Medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante con fármacos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia, ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y modo de usar

Instrucciones de uso

Los comprimidos de Komency® 15 mg se administran por vía oral, una vez al día. Los comprimidos de Komency® 15 mg se pueden tomar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Trague los comprimidos con agua, sin masticarlos.

POSOLOGÍA

No se ha demostrado la seguridad de dosis superiores a 20 mg.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg todos los días. Por lo general, se requieren de 2 a 4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la remisión de los síntomas, se requiere tratamiento por al menos 6 meses para la consolidación de la respuesta.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE PÁNICO CON O SIN AGORAFOBIA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en la primera semana de tratamiento, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día, para evitar la ansiedad paradójica que puede presentarse en estos casos. Aumente la dosis hasta un máximo de 20 mg por día, según la respuesta individual del paciente. La eficacia máxima se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento es de larga duración.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Para el alivio de los síntomas, generalmente se necesitan de 2 a 4 semanas de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta individual, puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

El Trastorno de Ansiedad Social es una enfermedad crónica, por lo que se recomienda un tratamiento por un período de 3 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo se evaluó durante 6 meses y puede considerarse para la prevención de recaídas; los beneficios del tratamiento deben volver a evaluarse periódicamente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología bien definida para diagnosticar una enfermedad específica y no debe confundirse con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si la enfermedad interfiere significativamente con las actividades sociales y profesionales.

No hay datos comparativos entre la farmacoterapia y la terapia cognitiva de comportamiento. La farmacoterapia es parte de la estrategia terapéutica global.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

La dosis inicial habitual es de 10 mg / día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

Se recomienda el tratamiento por un período de 03 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento de los respondedores durante un período de 06 meses se puede utilizar para prevenir recaídas y debe considerarse como una opción para algunos pacientes; Los beneficios del tratamiento con Komency® 15 mg deben volver a evaluarse periódicamente.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, disminuya la dosis a 5 mg/día o aumente hasta un máximo de 20 mg/día.

El TOC es una enfermedad crónica y los pacientes deben ser tratados durante un período mínimo que garantice la ausencia de síntomas. La duración del tratamiento debe evaluarse individualmente y puede ser de varios meses o más. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben volver a evaluarse periódicamente.

PACIENTES ANCIANOS (> 65 AÑOS DE EDAD)

Considere la dosis inicial de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

No se ha estudiado la eficacia de escitalopram oxalato en el tratamiento del trastorno de ansiedad social en pacientes de edad avanzada.

NIÑOS Y ADOLESCENTES (< 18 AÑOS)

El Komency® 15 mg no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Este medicamento no se recomienda en niños.

FUNCIÓN RENAL REDUCIDA

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada. Se recomienda cautela en pacientes con función renal gravemente reducida (depuración de creatinina < 30 mL/min.)

FUNCIÓN HEPÁTICA REDUCIDA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente a 10 mg / día. Se recomienda precaución

y un cuidado especial en la titulación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave

PACIENTES CON PROBLEMAS DE METABOLIZACIÓN POR CYP2C19

Para pacientes con problemas conocidos de metabolismo por la enzima CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente la dosis a 10 mg / día

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento varía de un individuo a otro, pero por lo general dura al menos 6 meses. Puede ser necesario un tratamiento más prolongado. La enfermedad latente puede persistir durante un largo período de tiempo. Si el tratamiento se interrumpe temprano, los síntomas pueden regresar.

SÍNTOMAS DE DESCONTINUACIÓN

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando interrumpa el tratamiento con Komency® 15 mg, reduzca gradualmente la dosis durante un período de 1 a 2 semanas, para evitar posibles síntomas de interrupción. Si se producen reacciones intolerables después de la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, se puede considerar volver a la dosis prescrita previamente. Luego, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero de manera más gradual.

OLVIDO (OMISIÓN) DE LA DOSIS

La vida media del oxalato de escitalopram es de aproximadamente 30 horas, hecho que, asociado a la obtención de la concentración del estado de equilibrio después del período de 5 vidas medias, permite olvidar ingerir la dosis diaria con la simple supresión de esa dosis, retomando la prescripción habitual al día siguiente.

Este medicamento no debe masticarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.10.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar la información para prescribir e inserto al presente concepto.

La Sala le aclara al interesado que no procede la declaración de nueva entidad química con protección de datos, dado que se trata de un medicamento multifuente con principio activo incluido en Normas. A la luz del Decreto 2085, artículo 1, parágrafo, no se concede protección a nuevas concentraciones.

3.1.6.2 ALLEANCE OFTENEO®

Expediente : 20240762
Radicado : 20221250530 / 20241186028
Fecha : 30/11/2022
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:

Cada mL de solución contiene sulfato de atropina monohidratada equivalente a sulfato de atropina 0,100 mg (0.01%)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones:

La solución oftálmica de sulfato de atropina 0.10 mg/mL (0.01%), está indicada como coadyuvante en el tratamiento para retrasar la progresión de la miopía en niños de 3 a 12 años. Su aplicación debe hacerse siempre después de haber realizado una valoración del riesgo de progresión de miopía en cada caso individualizado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024011117 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEM, numeral 3.1.6.6., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto
- Información para Prescribir Versión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024011117 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEM, numeral 3.1.6.6., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, y aprobación de información para prescribir e inserto, para el medicamento Alleance Ofteno®, principio activo sulfato de atropina, en la indicación: **“La solución oftálmica de sulfato de atropina 0.10 mg/mL (0.01%), está indicada como coadyuvante en el tratamiento para retrasar la progresión de la miopía en niños de 3 a 12 años. Su aplicación debe hacerse siempre después de haber realizado una valoración del riesgo de progresión de miopía en cada caso individualizado”.**

La Sala solicitó información clínica adicional que contribuya a resolver la incertidumbre sobre eficacia y seguridad a largo plazo del uso de atropina. El interesado allega tres publicaciones:

1. **Atropine for the treatment of childhood myopia** (Chua W.H., et al. 2006): Estudio de grupos paralelos, controlado con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento que evaluó la eficacia y seguridad de atropina al 1% solución oftálmica en 400 niños de 6 a 12 años con error refractivo de equivalente esférico de -1,00 a -6,00 dioptrías (D) y astigmatismo de -1,50 D o menos. El tratamiento fue administrado una vez por la noche durante 2 años. Solo se eligió 1 ojo de cada sujeto mediante aleatorización para el tratamiento. Las medidas de eficacia fueron el cambio en la refracción esférica equivalente, medido por autorrefracción ciclopléjica, y el cambio en la longitud axial ocular, medido por ecografía.

346 (86,5%) niños completaron el estudio de 2 años. Después de 2 años, la progresión media de la miopía y de la elongación axial en los ojos de control tratados con placebo fue de $-1,20 \pm 0,69$ D y $0,38 \pm 0,38$ mm, respectivamente. En los ojos tratados con atropina, la progresión de la miopía fue de $-0,28 \pm 0,92$ D y la longitud axial fue de $-0,02 \pm 0,35$ mm. Las diferencias en la progresión de la miopía y la elongación axial entre los 2 grupos fueron de $-0,92$ D (IC del 95%, $-1,10$ a $-0,77$ D; $P < 0,001$) y $0,40$ mm (IC del 95%, $0,35$ - $0,45$ mm; $P < 0,001$), respectivamente. Al final del periodo de tratamiento de 2 años, casi dos tercios (65,7%) de los ojos tratados con atropina habían progresado menos de 0,50 D, mientras que el 13,9% había progresado más de 1,00 D. Por el contrario, el 16,1% y el 63,9% de los ojos tratados con placebo habían progresado menos de 0,50 D y más de 1,00 D, respectivamente. No se notificaron eventos adversos graves relacionados con la atropina. Los motivos de retiro fueron: reacciones alérgicas o de hipersensibilidad o malestar (4,5%), deslumbramiento (1,5%), visión borrosa de cerca (1%), dificultades logísticas (3,5%) y otros (0,5%). No hubo deterioro de la agudeza visual mejor corregida.

2. **Efficacy and Safety of 0.01% and 0.02% Atropine for the Treatment of Pediatric Myopia Progression Over 3 Years: A Randomized Clinical Trial** (Zadnik K., et al. 2023): Ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, de doble enmascaramiento, realizado entre el 20 de noviembre de 2017 y el 22 de agosto de 2022, que evaluó la eficacia y seguridad de dosis bajas de atropina (0,01% y 0,02%) solución oftálmica durante 36 meses. 576 participantes inscritos tenían entre 3 y 16 años de edad, con un error de refracción equivalente esférico (SER) de $-0,50$ dioptrías (D) a $-6,00$ D y un astigmatismo no inferior a $-1,50$ D. La medida de eficacia principal fue la proporción de ojos de los participantes que mostraron una progresión de la miopía inferior a 0,50 D desde el inicio (análisis de respuesta) en el mes 36 para la atropina, 0,02%, frente a placebo. Los criterios de valoración secundarios se definieron como el análisis de respuesta para la atropina, 0,01%, y el cambio desde el inicio para la SER y la longitud axial para ambas dosis en el mes 36.

Al mes 36, en comparación con placebo, la atropina en dosis bajas, 0,02%, no aumentó significativamente la proporción de respondedores (OR = 1,77; IC 95%, 0,50-6,26; $P = 0,37$) o progresión media lenta de la SER (diferencia de medias de mínimos cuadrados [LSM],

0,10 D; IC 95%, -0,02 D a 0,22 D; $P = 0,10$), pero sí una elongación axial media lenta (diferencia de LSM, -0,08 mm; IC del 95%, -0,13 mm a -0,02 mm; $P = 0,005$); la atropina en dosis bajas, 0,01%, aumentó significativamente la proporción de respondedores (OR = 4,54; IC 95%, 1,15-17,97; $P = 0,03$), disminución de la progresión media de la SER (diferencia de LSM, 0,24 D; IC 95%, 0,11 D-0,37 D; $P < 0,001$) y disminución de la elongación axial (diferencia de LSM, -0,13 mm; IC del 95%, -0,19 mm a -0,07 mm; $P < 0,001$). El análisis post hoc que comparó atropina, 0,01% y 0,02%, mostró una OR = 2,6 (IC 95%, 0,77-8,57; $P = 0,13$).

El cambio en la SER desde el inicio (LSM) en el mes 36 fue de -1,28 D (IC del 95%, -1,37 a -1,19 D) en el grupo de placebo, -1,04 D (IC del 95%, -1,14 a -0,94 D) en el grupo de atropina, 0,01%, y -1,18 D (IC del 95%, -1,26 a -1,10 D) en el grupo de atropina, 0,02%. La diferencia de LSM para la atropina, 0,01% frente a placebo fue de 0,24 D (IC del 95%, 0,11-0,37 D; $P < 0,001$). Hubo un efecto menor del tratamiento con atropina, 0,02% frente a placebo (diferencia de LSM, 0,10 D; IC del 95%, -0,02 a 0,22 D; $P = 0,10$).

En cuanto a la longitud axial, el cambio de LSM desde el inicio en el mes 36 fue de 0,81 mm (IC del 95%, 0,76-0,85 mm) en el grupo de placebo, de 0,68 mm (IC del 95%, 0,63-0,72 mm) en el grupo de atropina, 0,01%, y de 0,73 mm (IC del 95%, 0,69-0,76 mm) en el grupo de atropina, 0,02%. La diferencia de LSM para la atropina, 0,01%, frente a placebo fue de -0,13 mm (IC del 95%, -0,19 a -0,07 mm; $P < 0,001$) y para la atropina, 0,02%, frente a placebo fue de -0,08 mm (-0,13 a -0,02 mm; $P = 0,005$).

En el análisis de seguridad, no hubo un aumento de los EA emergentes del tratamiento (EAET) asociados a la función antimuscarínica no ocular con los tratamientos de atropina a dosis bajas (0% en atropina, 0,01%; 0,8% en atropina, 0,02%) frente a placebo (2,5%), y no hubo EAET oculares graves. Los EA oculares más frecuentes fueron fotofobia, conjuntivitis alérgica, irritación ocular, midriasis y visión borrosa.

3. **Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout (Yam J.C., et al. 2022):** Ensayo extendido, aleatorizado y doble ciego que evaluó la eficacia de atropina al 0,05%, 0,025% y 0,01% colirio monodosis como tratamiento continuado en 326 niños de entre 4 y 12 años que completaron 3 años de seguimiento. Durante el tercer año, la progresión de la refracción ciclopléjica del equivalente esférico (SE) y la elongación de la longitud axial (AL) fueron más rápidas en los subgrupos de lavado que en los grupos de tratamiento continuo en todas las concentraciones: -0,68 $\pm$ 0,49 dioptrías (D) frente a -0,28 $\pm$ 0,42 D ($P < 0,001$) y 0,33 $\pm$ 0,17 mm frente a 0,17 $\pm$ 0,14 mm ($P < 0,001$) para el 0,05%; -0,57 $\pm$ 0,38 D frente a -0,35 $\pm$ 0,37 D ($P = 0,004$) y 0,29 $\pm$ 0,14 mm frente a 0,20 $\pm$ 0,15 mm ($P = 0,001$) para el 0,025%; -0,56 $\pm$ 0,40 D versus -0,38 $\pm$ 0,49 D ($P = 0,04$) y 0,29 $\pm$ 0,15 mm versus 0,24 $\pm$ 0,18 mm ($P = 0,13$) para el 0,01%. Durante el período de 3 años, las progresiones de SE fueron -0,73 $\pm$ 1,04 D, -1,31 $\pm$ 0,92 D y -1,60 $\pm$ 1,32 D ($P = 0,001$) para los grupos del 0,05%, 0,025% y 0,01% en los subgrupos de tratamiento continuo, respectivamente, y -1,15 $\pm$ 1,13 D, -1,47 $\pm$ 0,77 D y -1,81 $\pm$ 1,10 D ($P = 0,03$), respectivamente, en el subgrupo de lavado (interrupción del tratamiento). Las

elongaciones de AL respectivas fueron de $0,50 \pm 0,40$ mm, $0,74 \pm 0,41$ mm y $0,89 \pm 0,53$ mm ($P < 0,001$) para los subgrupos de tratamiento continuo y de $0,70 \pm 0,47$ mm, $0,82 \pm 0,37$ mm y $0,98 \pm 0,48$ mm ($P = 0,04$) para el subgrupo de lavado. Las progresiones de SE de rebote durante el lavado dependieron de la concentración, pero sus diferencias fueron clínicamente pequeñas ($P = 0,15$). Una mayor edad y una menor concentración se asociaron con menores efectos de rebote tanto en la progresión de SE ($P < 0,001$) como en la elongación de AL ($P < 0,001$).

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

Composición:

Cada mL de solución contiene sulfato de atropina monohidratada equivalente a sulfato de atropina 0,100 mg (0.01%)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones:

Atropina sulfato (Alleance Ofteno®) está indicada como coadyuvante en el tratamiento para retrasar la progresión de la miopía en niños de 4 a 12 años. Su aplicación debe hacerse siempre después de haber realizado una valoración del riesgo de progresión de miopía en cada caso individualizado y puede iniciarse en niños cuando la miopía progresa mayor o igual -1.0 Dioptría por año.

Contraindicaciones:

El sulfato de atropina al 0.01% debe ser utilizado únicamente bajo prescripción médica por un oftalmólogo, quien se asegurará de que el paciente cuente con revisiones y seguimiento continuos y adecuados.

Hipersensibilidad a los componentes de este medicamento. El sulfato de atropina oftálmico no debe ser usado en pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier ingrediente de la formulación.

Este producto no debe ser usado en pacientes con glaucoma primario o predisposición a glaucoma de ángulo cerrado.

Tampoco debe ser usado en pacientes pediátricos que tengan antecedentes de reacciones sistémicas graves a la atropina

Precauciones y Advertencias

El sulfato de atropina al 0.01% es de uso exclusivo tópico oftálmico, no debe ser ingerido o inyectado. Además, debe ser utilizado únicamente bajo prescripción médica por un

42

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

oftalmólogo, quien se asegurará de que el paciente cuente con revisiones y seguimiento continuos y adecuados durante el período mínimo de tratamiento, que comprende de 6 meses a 1 año.

Elevación de la presión sanguínea

Se ha reportado elevación de la presión sanguínea por la absorción sistémica después de la instilación conjuntival de sulfato de atropina en solución oftálmica a su concentración al 1%.

Aumento de la susceptibilidad de padecer reacciones adversas en individuos con trastornos especiales o condiciones en el sistema nervioso central.

Pacientes con Síndrome Down, parálisis espástica, y daño cerebral son particularmente susceptibles a presentar reacciones del sistema nervioso central, del sistema cardiopulmonar, y del tracto gastrointestinal por toxicidad derivada de la absorción sistémica de atropina

Pacientes con enfermedad renal o hepática.

No se requiere ajustar la dosis del sulfato de atropina en pacientes con enfermedad renal o hepática. Como la eliminación renal y hepática contribuyen a la disponibilidad de atropina significativamente, los pacientes con enfermedad renal o hepática necesitarán ser monitoreados por los efectos anticolinérgicos de la atropina, mientras se encuentren en tratamiento con sulfato de atropina.

Precauciones en población pediátrica.

La administración de atropina en niños requiere precaución y supervisión por un adulto. El uso excesivo en pacientes pediátricos puede predisponer a síntomas sistémicos de intoxicación por atropina. Si esto ocurre se tendrá que suspender el tratamiento y usar la terapia adecuada.

Los pacientes pediátricos de ≥ 4 años pueden recibir la dosis de sulfato de atropina 1% de un adulto. En un estudio aleatorizado, conducido en el 2007 con 70 niños nigerianos de 4 a 15 años con iris oscuros, la dosis de sulfato de atropina 1% tópica oftálmica 3 veces al día por 3 días en cada ojo causó midriasis (diámetro pupilar ≥ 6 mm), y cicloplejia en el 100% de los niños. No fueron reportados efectos adversos sistémicos.

Parece existir literatura que soporta la eficacia y seguridad del uso de sulfato de atropina 1% en pacientes pediátricos de 5 meses a menores de 4 años. Asumiendo el 65% de la biodisponibilidad promedio sistémica, la exposición sistémica de atropina en niños < 5 meses después de una aplicación de una gota de sulfato de atropina 1% solución en cada ojo podría ser más alta que lo que resultaría de una dosis intramuscular de atropina (presentación para auto inyección).

El sulfato de atropina a su concentración al 1% no se recomienda en niños menores de 3 meses, y el uso en niños menores de 3 años deberá ser limitado a no más de una gota por ojo por día. La seguridad y eficacia en niños por encima de 3 meses de la solución de

sulfato de atropina al 1% se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados. Antes de usar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el sello de seguridad esté intacto. Después, arránquelo para abrir el frasco.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios sistémicos con el uso oftálmico de atropina son poco frecuentes, y pueden ser sequedad de boca, enrojecimiento facial, dolor de cabeza, aumento de la presión arterial, estreñimiento, dificultad para orinar y alteraciones del sistema nervioso central. Los efectos secundarios oculares más frecuentes de las gotas oftálmicas de atropina incluyen fotofobia, visión cercana borrosa, aumento de la presión intraocular en pacientes con predisposición y alergia.

Este producto puede causar fotofobia, visión borrosa, y aumento de la presión sanguínea.

En el estudio de Diaz (2018), donde se evaluaron 400 ojos de 200 niños entre 9 y 12 años con tratamiento con sulfato de atropina al 0.01% durante 5 años. Los principales efectos adversos que se presentaron fueron: fotofobia, dificultad para la lectura, midriasis y cefalea.

La incidencia de los efectos adversos está correlacionada directamente con la concentración de atropina. Así como se describió en el estudio de Yen et al. (1988) todos los pacientes que recibieron sulfato de atropina al 1% presentaron fotofobia. [18] En el estudio de Shih (1999) se observó que 22% de los pacientes que usaron sulfato de atropina al 0.5% presentaron fotofobia 7% también presentaron fotofobia a una concentración de 0.25% mientras que ninguno de los participantes a la concentración de 0.1% presentó fotofobia.

Gong (2017) encontró que solo el 6.3% de 3137 niños con tratamiento a base de sulfato de atropina al 0.01% presentaron fotofobia. Y en el caso de la dificultad de la visión cercana 2.3% de la población estudiada presentó esta sintomatología.

Cheng (2020) en su estudio de sulfato de atropina a seis meses, describió que los efectos adversos más comunes son la dermatitis atópica, así como otras reacciones alérgicas, pero al 0.01% la prevalencia de estas reacciones no se mantiene. Además, encontró que el uso de atropina al 0.01% en niños no causa efectos en la superficie ocular que pudieran aumentar el riesgo de ojo seco.

Otras reacciones sistémicas encontradas son: torpeza o inestabilidad, confusión o comportamiento inusual, somnolencia, fiebre, alucinaciones, alteraciones del habla, distensión abdominal en niños, fatiga, xerostomía. La presencia de alguno de los síntomas de absorción sistémica indica la necesidad de atención médica inmediata.

Interacciones

Las siguientes interacciones medicamentosas, y/o problemas relacionados, han sido seleccionados con base en su potencial importancia clínica.

Medicamentos anticolinérgicos o que posean actividad anticolinérgica (anisotropina, belladona, homoatropina, ipatropio, pirenzepina, escopolamina, antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, loxapina, digoxina, meclizina, procainamida, inhibidores de la monoaminooxidasa, entre otros): si ocurre suficiente absorción de atropina oftálmica y se administra concurrentemente otro anticolinérgico, o fármaco con actividad anticolinérgica, puede potencializarse el efecto anticolinérgico. El uso de atropina con inhibidores de la monoaminooxidasa pudiera desencadenar crisis hipertensivas.

Medicamentos antiglaucomatosos o colinérgicos oftálmicos de larga duración: el uso concurrente de atropina puede antagonizar el efecto antiglaucoma, o los efectos mióticos de los colinérgicos oftálmicos de larga duración como el demecario, ecotiofato, e isoflurofato; el uso concurrente con atropina también puede antagonizar el efecto convergente acomodativo de estos medicamentos cuando son usados para tratar estrabismos.

Carbacol, fisostigmina, o pilocarpina: el uso concurrente de atropina con estos medicamentos puede contrarrestar los efectos midriáticos de la atropina, algo que pudiera ser usado como una ventaja terapéutica. La atropina puede interferir en los efectos de estos medicamentos para tratar el glaucoma.

Antimiasténicos o citrato de potasio, o suplementos de potasio: si ocurre absorción sistémica de atropina, el uso concurrente puede incrementar la toxicidad y/o efectos adversos de estos medicamentos sistémicos, porque el efecto anticolinérgico induce disminución de la motilidad gastrointestinal.

Medicamentos que tengan efectos en el sistema nervioso central como antieméticos, fenotiazidas, barbitúricos: Estos medicamentos pueden interactuar con la atropina, si se llegase a absorber, y ocasionar opistótonos, convulsiones, coma, y síntomas extrapiramidales.

Vía de administración: Vía de administración exclusiva: tópica oftálmica.

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis recomendada en niños es una gota instilada en cada ojo cada 24 horas por la noche, durante el período mínimo de tratamiento, que comprende de 6 meses a 1 año; o durante el tiempo indicado por el médico oftalmólogo responsable de cada caso de manera individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.10.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
S01FA01	ATROPINA SULFATO	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	0,10 mg / mL (0,01%) – Frasco x 5 mL

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

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 LENALIDOMIDA 5 MG

Expediente : 20165869
 Radicado : 20191126310 / 20201157366 / 20201157412 / 20241175234
 Fecha : 04/07/2019
 Interesado : Al Pharma S.A.
 Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007900 emitido mediante Acta 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta 18 de 2019 numeral.3.1.13.8, Acta 02 de 2020 numeral 3.1.7.4, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro para el producto ALIDA® 5 mg (Lenalidomida 5 mg) del fabricante RELIANCE LIFE SCIENCES PVT, LTD frente al producto innovador Revlimid® 5 mg cápsulas del fabricante Celgene.

3.1.7.2 LENALIDOMIDA 10 MG

Expediente : 20165879
 Radicado : 20191126362 / 20201164277 / 20201171070 / 20241175263
 Fecha : 04/07/2019
 Interesado : Al Pharma S.A.
 Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008038 emitido mediante Acta 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.5 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta 18 de 2019 numeral.3.1.13.8, Acta 02 de 2020 numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro para el producto ALIDA® 10 mg (Lenalidomida 10 mg) del fabricante RELIANCE LIFE SCIENCES PVT, LTD frente al producto innovador Revlimid® 10mg cápsulas del fabricante Celgene.

3.1.7.3 LLENALIDOMIDA 15 MG

Expediente : 20165884
Radicado : 20191126394 / 20201168313 / 20201170315 / 20211194011
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008039 emitido mediante Acta 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta 18 de 2019 numeral.3.1.13.8, Acta 02 de 2020 numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro para el producto ALIDA® 15 mg (Lenalidomida 15 mg) cápsulas duras del fabricante RELIANCE LIFE SCIENCES PVT, LTD frente al producto innovador Revlimid® 15 mg cápsulas del fabricante Celgene.

3.1.7.4 CLOBAM 20 MG

Expediente : 20204353
Radicado : 20211113280 / 20241006729 / 20241230093
Fecha : 11/06/2021
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2024038828 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM tercera parte numeral 3.1.7.5, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el Acta No. 02 de 2024 de la SEM numeral 3.1.7.5, en el sentido de corregir el siguiente texto: “se evidenció en que los parámetros AUC y Cmax están por fuera del intervalo de aceptación de 80% – 125 %; “siendo lo correcto indicar que “se evidenció que los parámetros AUC y Cmax se encontraron dentro del intervalo de aceptación de 80% – 125 %”.**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo del producto Clobam® (Clobazam tabletas 20 mg) fabricado por Alkem Laboratories Limited, Tehsil Nalagarh, Baddi, Himachal, Pradesh, 173205, India.; frente al producto de referencia ONFI® 20 mg (Clobazam tabletas 20 mg), fabricado por Sanofi – Aventis Australia Pty Ltd.,12-24 Talavera Road, Macquarie Park, NSW 2113.

Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado informa que la exclusión de los pacientes fue debido a que en la muestra basal del segundo periodo se encontraron concentraciones superiores al 5% de la Cmax calculada, lo cual es aceptable conforme a lo estipulado en el numeral 7.2.2 de la Resolución 1124 del 2016; adicionalmente, según guía específica de agencia de referencia para el producto Clobazam establece que, la decisión de bioequivalencia se determina con base en el criterio de IC > 90% para el principio activo clobazam y señala que la presentación de los datos relacionados con el metabolito son una evidencia de apoyo a los resultados del estudio de bioequivalencia.

3.1.7.5 CLOBAZAM TABLETAS 10MG (CLOBAM 10MG)

Expediente : 20200924

Radicado : 20211073535 / 20241008173 / 20241229636
Fecha : 16/04/2021
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2024038835 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM tercera parte numeral 3.1.7.6, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el Acta No. 02 de 2024 de la SEM numeral 3.1.7.4, en el sentido de corregir el siguiente texto: “se evidenció en que los parámetros AUC y Cmax están por fuera del intervalo de aceptación de 80% – 125 %; “siendo lo correcto indicar que “se evidenció que los parámetros AUC y Cmax se encontraron dentro del intervalo de aceptación de 80% – 125 %”.**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* del producto Clobam® (Clobazam tabletas 10 mg) fabricado por Alkem Laboratories Limited, Tehsil Nalagarh, Baddi, Himachal, Pradesh, 173205, India.; frente al producto de referencia Frisium® 10 mg (Clobazam tabletas 10 mg), fabricado por Sanofi – Aventis Australia Pty Ltd.,12-24 Talavera Road, Macquarie Park, NSW 2113.

Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado informa que la exclusión de los pacientes fue debido a que en la muestra basal del segundo periodo se encontraron concentraciones superiores al 5% de la Cmax calculada, lo cual es aceptable conforme a lo estipulado en el numeral 7.2.2 de la Resolución 1124 del 2016; adicionalmente, según guía específica de agencia de referencia para el producto Clobazam establece que, la decisión de bioequivalencia se determina con base en el criterio de IC > 90% para el principio activo clobazam y señala que la presentación de los datos relacionados con el metabolito son una evidencia de apoyo a los resultados del estudio de bioequivalencia.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 TRILEPTAL® 6 % SUSPENSION

Expediente : 1980885
Radicado : 20241170575

Fecha : 9/07/2024
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada ml de suspensión oral contiene 60 mg de oxcarbazepina.

Forma farmacéutica: suspensión oral.

Indicaciones:

Tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en adultos y niños a partir de 1 mes de edad. Como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario. Puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

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
- Nueva información de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear
- Inserto y declaración sucinta versión 2024-PSBGLC-1425-e, allegado mediante radicado 20241170575

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241170575 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, ya Nueva información de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear, asimismo, aprobación de inserto e declaración sucinta versión 2024-PSBGLC-1425-e, para el producto Trileptal® 6 % suspensión el principio activo oxcarbazepina.

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

**Nueva dosificación:
Posología**

Trileptal se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros antiepilépticos. En monoterapia o tratamiento complementario, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz repartida en dos tomas. Según la respuesta clínica del paciente, cabe la posibilidad de aumentar la dosis.

Al instaurar un tratamiento con Trileptal en reemplazo de otros antiepilépticos se debe reducir paulatinamente la dosis de los antiepilépticos concomitantes. Como tratamiento complementario, dado que aumenta la carga antiepiléptica total del paciente, puede ser necesario reducir la dosis del antiepiléptico concomitante o aumentar la dosis de Trileptal de forma más lenta.

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos de Trileptal son bioequivalentes e intercambiables a dosis iguales.

La prescripción de la suspensión oral de Trileptal debe hacerse en mililitros (véase la Tabla 1 de conversión que expresa en mililitros la dosis en miligramos).

Tabla 1 Dosis en miligramos expresada en mililitros

Dosis en miligramos (mg)	Dosis en mililitros (ml)
10 mg	0,2 ml
20 mg	0,3 ml
30 mg	0,5 ml
40 mg	0,7 ml
50 mg	0,8 ml
60 mg	1,0 ml
70 mg	1,2 ml
80 mg	1,3 ml
90 mg	1,5 ml
100 mg	1,7 ml
200 mg	3,3 ml
300 mg	5,0 ml
400 mg	6,7 ml
500 mg	8,3 ml
600 mg	10,0 ml
700 mg	11,7 ml
800 mg	13,3 ml
900 mg	15,0 ml
1000 mg	16,7 ml

Análisis farmacológico de sangre

La oxcarbazepina ejerce su efecto terapéutico principalmente a través de su metabolito activo MHD (el derivado 10-monohidroxilo de la oxcarbazepina).

No se justifica la supervisión sistemática de la concentración plasmática de oxcarbazepina o de MHD. No obstante, se puede considerar la conveniencia de supervisar la concentración plasmática de MHD durante la terapia con Trileptal a fin de descartar la falta de cumplimiento terapéutico o en situaciones en las que quepa esperar una alteración de la depuración de MHD, a saber:

- Variaciones de la función renal (véase el epígrafe Disfunción renal).
- Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).
- Uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

En cualquiera de tales situaciones se puede ajustar la dosis de Trileptal (según la concentración plasmática valorada 2-4 horas después de la administración) para mantener la concentración plasmática máxima de MHD < 35 mg/l.

Población destinataria general

Adultos

Monoterapia y tratamiento complementario

Dosis inicial recomendada

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 600 mg al día (8-10 mg/kg/día), repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 y 2400 mg/día. Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/día como máximo, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Dosis máxima recomendada

En un entorno hospitalario controlado se han administrado dosis de hasta 2400 mg/día durante un período de 48 horas.

No se han estudiado metódicamente dosis superiores a 2400 mg/día en los ensayos clínicos.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o tratamiento complementario, Trileptal debe administrarse al inicio en dosis de 8-10 mg/kg/día, repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal en tratamiento complementario es de 30-46 mg/kg/día y debe alcanzarse en un período de dos semanas.

En un estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 46 mg/kg/día, la dosis diaria mediana fue de 31 mg/kg/día (intervalo de 6 a 51 mg/kg/día). En otro estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 1 mes y < 4 años de edad) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 60 mg/kg/día, se logró una dosis final de al menos 55 mg/kg/día en el 56% de los pacientes.

Dosis máxima recomendada

Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/día como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/día, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Efecto de la depuración del MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica

En monoterapia o tratamiento complementario, se observó que la depuración aparente (l/h/kg) del MHD (el metabolito activo de la oxcarbazepina) normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y < 4 años de edad pueden necesitar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de 4 a 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos.

Efecto de la comedicación antiepiléptica con actividad inductora enzimática sobre la posología pediátrica

En niños de entre 1 mes y < 4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores enzimáticos sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. En los niños de 1 mes a < 4 años, cuando Trileptal se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores enzimáticos podrían ser necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) alrededor de un 60% mayores que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos sin actividad inductora enzimática. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos puede requerirse una dosis (por peso corporal) apenas algo mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos con Trileptal en niños menores de 1 mes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión. No obstante, se recomienda adaptar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina < 30 ml/min; consúltense más adelante las recomendaciones posológicas en caso de disfunción renal).

Se deben supervisar de cerca los valores de sodio en los pacientes que presenten riesgo de hiponatremia.

Disfunción hepática

No es necesario adaptar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa, de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes.

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Trileptal debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/día) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada.

Modo de administración

Trileptal puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos las malformaciones. Las malformaciones congénitas observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina son la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la fisura palatina con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera (tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

Según datos de un registro norteamericano de embarazos, la tasa de malformaciones congénitas importantes –definidas como «toda anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética que se diagnostique en las 12 semanas posteriores al nacimiento»–, era del 2,0% (IC del 95%: 0,6; 5,1%) entre las madres expuestas a una monoterapia con oxcarbazepina durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 1,6 (IC del 95%: 0,46; 5,7). Los datos relativos a embarazadas epilépticas tratadas con oxcarbazepina y fetos expuestos a la oxcarbazepina durante el embarazo siguen sin ser concluyentes. No obstante, no se puede descartar por completo el riesgo potencial de teratogenia y trastornos del

neurodesarrollo.

Consideraciones clínicas

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.
- Deben administrarse las dosis mínimas eficaces.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, Trileptal debe administrarse en monoterapia siempre que sea posible. La posibilidad de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres tratadas con terapia combinada es mayor que en las que reciben monoterapia.
- Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención

Los antiepilépticos pueden acrecentar la deficiencia de ácido fólico, que es una posible causa de anomalía fetal.

Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (el derivado 10-monohidroxilado que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo, y se debe considerar la conveniencia de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la gestación. También debe considerarse la conveniencia de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K1 durante las últimas semanas de la gestación, así como al neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración plasmática neonatal y la concentración plasmática materna de MHD fueron similares en un caso.

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto

retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora.

Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embrionofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora.

Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

Lactancia

Resumen de los riesgos

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna humana. Datos escasos indican que la concentración plasmática de MHD de los lactantes amamantados es de hasta el 5% de la de la madre. Aunque la exposición parece ser baja, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe considerar la decisión de continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con oxcarbazepina en función de los beneficios de la lactancia materna y el posible riesgo de efectos secundarios en el lactante. En caso de lactancia materna, se debe vigilar al lactante para detectar efectos adversos como somnolencia y aumento de peso insuficiente.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos que contienen EE y LNG.

Infecundidad

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/día, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

SOBREDOSIS

Se han registrado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima consumida fue de unos 48 000 mg.

Signos y síntomas

Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, hipercinesia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: fatiga.

Exploraciones complementarias: depresión de la frecuencia respiratoria, prolongación del intervalo QTc.

Trastornos del sistema nervioso: adormecimiento y somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblores, trastornos de la coordinación (coordinación anómala), convulsiones, cefalea, coma, pérdida de conocimiento, discinesia.

Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, estado de confusión.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Interacciones

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos (véanse los apartados INTERACCIONES y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR). Durante el tratamiento con Trileptal, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adicionales de naturaleza no hormonal.

Bebidas alcohólicas

Se debe tener cautela al consumir bebidas alcohólicas junto con Trileptal, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

Efectos de la retirada

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

Conducción de vehículos y uso de máquinas Con el uso de Trileptal se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente (véase la lista completa de reacciones en el apartado REACCIONES ADVERSAS), especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan vehículos o manejen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia (en más del 10% de los pacientes) son: somnolencia, cefalea, mareos, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga.

En los ensayos clínicos, los eventos adversos fueron por lo general leves o moderados, de naturaleza transitoria y aparición sobre todo al comienzo del tratamiento.

El análisis del perfil toxicológico por sistema orgánico se basa en los eventos adversos que se consideraron relacionados con Trileptal en los ensayos clínicos. También se tuvieron en cuenta los informes de eventos adversos que revestían importancia clínica procedentes de los programas de acceso ampliado y de la experiencia adquirida desde la comercialización del producto.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes	Leucopenia
Muy raras	Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras	Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (incluida la hipersensibilidad con afectación multiorgánica) caracterizada por manifestaciones como exantema o fiebre. Pueden verse afectados otros órganos o sistemas, como la sangre y el sistema linfático (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), el hígado (p. ej., hepatitis, valores anormales en las pruebas de la función hepática), los músculos y las articulaciones (p. ej., inflamación articular, mialgia, artralgia), el sistema nervioso (p. ej., encefalopatía hepática), los riñones (p. ej., insuficiencia renal, nefritis intersticial, proteinuria), los pulmones (p. ej., edema pulmonar, asma, broncoespasmos, neumopatía intersticial, disnea), angioedema.
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Aumento de peso
Muy raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hiponatremia
Muy raras	Hiponatremia* asociada a signos y síntomas tales como convulsiones, encefalopatía, estado de vigilia insuficiente, confusión (véanse otras reacciones adversas en el epígrafe <i>Trastornos del sistema nervioso</i>), trastornos visuales (p. ej., visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos, náuseas, deficiencia de ácido fólico
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación (p. ej., nerviosismo), inestabilidad emocional, estado de confusión, depresión, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Somnolencia, cefalea, mareos
Frecuentes	Ataxia, temblor, nistagmo, trastorno de la atención, amnesia
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Diplopía
Frecuentes	Vista borrosa, trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Muy raras	Bloqueo auriculoventricular, arritmia
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
Muy raras	Pancreatitis o aumento de lipasa o amilasa
Trastornos hepatobiliares	

Muy raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema, alopecia, acné
Infrecuentes	Urticaria
Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raras	Lupus eritematoso sistémico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Astenia
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina en sangre
Muy raras	Aumento de amilasa, aumento de lipasa

*Muy esporádicamente pueden manifestarse hiponatremias clínicamente significativas con el uso de Trileptal (sodio inferior a 125 mmol/l).

Por lo general, se observaron durante los tres primeros meses de tratamiento con Trileptal, si bien hubo pacientes que presentaron por primera vez cifras de sodio sérico inferiores a 125 mmol/l más de un año después del inicio del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los ensayos clínicos con niños de entre 1 mes y < 4 años de edad, la somnolencia fue la reacción adversa más frecuente (aproximadamente en el 11% de los pacientes). Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de $\geq 1\%$ a < 10% (frecuentes) fueron: ataxia, irritabilidad, vómitos, letargo, fatiga, nistagmo, temblores, disminución del apetito y aumento de ácido úrico en sangre.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Trileptal se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (ADH) con letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sanguínea), vómitos, cefalea, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema de origen medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caída.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del habla (como disartria); con mayor frecuencia durante la fase de aumento de la dosis de Trileptal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han recibido informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Trileptal. No se ha identificado el mecanismo por el que la oxcarbazepina afecta el metabolismo óseo.

INTERACCIONES

Inhibición enzimática

La oxcarbazepina se evaluó en microsomas hepáticos humanos para determinar su capacidad de inhibir las principales enzimas del P450 responsables del metabolismo de otros fármacos. Los resultados indican que la oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el derivado monohidroxilado, MHD) inhiben la CYP2C19. Por consiguiente, cabe la posibilidad de que ocurran interacciones si se administran dosis elevadas de Trileptal con fármacos metabolizados por la CYP2C19 (p. ej., el fenobarbital y la fenitoína, como se describe más adelante). En algunos pacientes tratados con Trileptal y con fármacos metabolizados por la CYP2C19 puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación. En los microsomas hepáticos humanos, la oxcarbazepina y el MHD tienen una capacidad escasa o nula de funcionar como inhibidores de las siguientes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11.

Inducción enzimática

Tanto in vivo como in vitro, la oxcarbazepina y el MHD inducen las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, los anticonceptivos orales y los antiepilépticos (como la carbamazepina), lo cual resulta en una menor concentración plasmática de estos medicamentos (véase más adelante). También puede observarse una disminución de la concentración plasmática de otros medicamentos que se metabolizan principalmente a través de las isoformas CYP3A4 y CYP3A5, como algunos inmunodepresores (p. ej., la ciclosporina).

In vitro, la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de la UDP-glucuronosiltransferasa. Por consiguiente, es improbable que ejerzan in vivo un efecto sobre los fármacos que se eliminan principalmente por conjugación a través de UDP-glucuronosiltransferasas (p. ej., el ácido valproico y la lamotrigina). A pesar del escaso potencial inductor de la oxcarbazepina y el MHD, puede ser necesario aumentar la dosis de la comedicación que se metabolice a través de la CYP3A4 o por conjugación (UDPGT). Si se interrumpe el tratamiento con Trileptal, puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación

Los estudios de inducción efectuados con hepatocitos humanos han confirmado que la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de las isoformas de las subfamilias 3A4 y 2B del CYP. Se desconoce la capacidad de la oxcarbazepina o del MHD para inducir otras isoformas del CYP.

Antiepilépticos e inductores enzimáticos

Las posibles interacciones de Trileptal con otros antiepilépticos fueron investigadas en los estudios clínicos. El efecto de estas interacciones sobre las cifras medias del AUC y la $C_{mín}$ se resume en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de las interacciones de antiepilépticos con Trileptal

Antiepiléptico	Influencia de Trileptal sobre el antiepiléptico	Influencia del antiepiléptico sobre MHD
Coadministrado	Concentración	Concentración
Carbamazepina	Disminución del 0-22%	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14-15%	Disminución del 30-31%
Fenitoína	Aumento del 0-40%	Disminución del 29-35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0-18%
Lamotrigina	Ninguna influencia	Ninguna influencia

In vivo, la concentración plasmática de fenitoína aumenta hasta un 40% cuando se coadministra Trileptal en dosis superiores a 1200 mg/día. Por lo tanto, si en el transcurso de un tratamiento complementario se administran dosis de Trileptal mayores que 1200 mg/día, puede que sea preciso disminuir la dosis de la fenitoína (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En cambio, el aumento de la concentración de fenobarbital es pequeño (15%) cuando éste se administra con Trileptal.

Se ha visto que los inductores potentes de las enzimas del citocromo P450 o la UGT (p. ej., la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital) reducen la concentración plasmática de MHD (29-49%).

No se ha observado autoinducción con Trileptal.

Anticonceptivos hormonales

Trileptal afecta los dos componentes de un anticonceptivo oral (el etinilestradiol [EE] y el levonorgestrel [LNG]). Los valores medios de las AUC del EE y del LNG disminuyen alrededor de un 48-52% y 32-52%, respectivamente. No se han efectuado estudios con otros anticonceptivos orales ni con implantes anticonceptivos. Por lo tanto, el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).

Antagonistas del calcio

Tras la administración repetida de Trileptal, el AUC del felodipino disminuye en un 28%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas permanecen dentro del intervalo terapéutico recomendado.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y declaración sucinta versión 2024-PSBGLC-1425-e, allegado mediante Radicado 20241170575.

3.1.9.2. LOSARTAN POTASICO 50 MG/HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20138387
Radicado : 20241176804
Fecha : 16/07/2024
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de losartán potásico y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241176804 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología e interacciones, asimismo, información para prescribir, para la asociación de los principios activos losartán potásico más hidroclorotiazida.

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de losartán potásico y 12.5 mg de hidroclorotiazida.
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Losartán/hidroclorotiazida está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán o hidroclorotiazida solos.
- Pacientes controlados con losartán e hidroclorotiazida con las mismas concentraciones que el preparado a dosis fija.

Dosificación / grupo etario:

Posología

Hipertensión

Losartán e hidroclorotiazida no están indicados como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán potásico o hidroclorotiazida solos.

Se recomienda el ajuste de dosis con los componentes individuales (losartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente adecuado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis habitual de mantenimiento de losartán/hidroclorotiazida es una tableta de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg una vez al día. para los pacientes que no respondan adecuadamente a losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg, la dosis se puede aumentar como máximo a dos tabletas de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg o a una tableta de losartán/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg una vez al día. La dosis máxima es una tableta de losartán/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciar el tratamiento.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min). No se recomiendan las tabletas de losartán e hidroclorotiazida en pacientes en hemodiálisis. No se deben usar las tabletas de losartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección de contraindicaciones).

Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de las tabletas de losartán/hidroclorotiazida.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Losartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección de contraindicaciones).

Uso en personas de edad avanzada

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

Forma de administración

Losartán/hidroclorotiazida se puede administrar con otros medicamentos antihipertensivos (ver secciones de contraindicaciones, advertencias y precauciones e interacciones). Las tabletas de losartán/hidroclorotiazida se deben tragar enteros con un vaso de agua. Losartán/hidroclorotiazida se puede administrar con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al losartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de sus excipientes;
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento;
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos;
- Hiponatremia refractaria;
- Hiperuricemia sintomática/gota;
- Segundo y tercer trimestres de embarazo;
- Insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina <30 ml/min);
- Anuria;

- El uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

Advertencias y Precauciones:

Losartán

Angioedema

Se debe controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección Reacciones adversas).

Hipotensión y depleción del volumen intravascular

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis.

Estos cuadros se deben corregir antes de la administración de las tabletas de losartán/hidroclorotiazida (ver secciones Dosificación y Contraindicaciones).

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio y los valores de aclaramiento de creatinina; especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim) (ver sección Interacciones).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, losartán/hidroclorotiazida se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Dosificación y Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente).

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de tabletas de losartán/hidroclorotiazida en estos pacientes.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Diferencias étnicas

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), son aparentemente menos

67

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con ARAIIs durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil establecido de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con ARAIIs se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver sección Interacciones).

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Se debe observar en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, p. ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que se pueden presentar durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes, se debe realizar a intervalos adecuados la determinación periódica de los electrolitos séricos. Se puede producir hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en climas calurosos.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina (ver sección Interacciones). La diabetes mellitus latente se puede llegar a manifestar durante el tratamiento con tiazidas.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y pueden causar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea se deben suspender las tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se puede asociar con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos.

El tratamiento tiazídico puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Trastornos oculares

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio brusco de la disminución de agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, se producen en un plazo de entre unas horas y unas semanas después del inicio de la administración del medicamento. Sin tratamiento, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es suspender la ingesta del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se controla la presión intraocular, se debe considerar la necesidad inmediata de tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para que aparezca glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar losartán/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática, ya que alteraciones leves del equilibrio hídrico y electrolítico pueden provocar un coma hepático.

Losartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones).

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección Reacciones adversas).

Otras

En pacientes tratados con tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Con el uso de tiazidas se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Prueba antidopaje

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Excipientes

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

Interacciones:

Losartán

Se ha notificado que rifampicina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim), puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que afectan a la excreción de sodio, la excreción de litio se puede reducir. Por tanto, se deben controlar detenidamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran las sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con la función renal comprometida que están siendo tratados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos efectos normalmente son reversibles.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de efectos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo) en comparación con el uso de un solo

agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones contraindicaciones, Advertencias y precauciones).

Otros medicamentos que inducen hipotensión como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: El uso concomitante de losartán con estos medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, puede aumentar el riesgo de hipotensión.

El zumo de pomelo contiene componentes que inhiben las enzimas del CYP450 y pueden disminuir la concentración del metabolito activo de losartán, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo mientras se toman los comprimidos de losartán/HCTZ.

Hidroclorotiazida

Cuando se administran simultáneamente los siguientes medicamentos, pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos

Se puede producir potenciación de la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (medicamentos orales e insulina)

El tratamiento con tiazida puede afectar a la tolerancia de la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. La metformina se debe usar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fracaso renal funcional ligado a hidroclorotiazida.

Otros medicamentos antihipertensivos

Efecto aditivo.

Resinas colestiramina y colestipol

En presencia de resinas de intercambio aniónico se altera la absorción de hidroclorotiazida. Las dosis únicas de las resinas colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85 y 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH

Depleción de electrolitos intensificada, en concreto la hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su empleo.

Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina)

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

Litio

Los medicamentos diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un mayor riesgo de toxicidad por litio; no se recomienda el uso concomitante.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol) Puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. Puede ser necesario el aumento de la dosis de probenecid o de sulfinpirazona. La coadministración de tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Medicamentos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos

En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa

Ha habido informes aislados de anemia hemolítica produciéndose con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico

Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma (ECG) cuando losartán/hidroclorotiazida se administra con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular) (incluso algunos antiarrítmicos), al ser la hipopotasemia un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de la clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción reducida. Si se prescriben suplementos de calcio, se deben vigilar las concentraciones séricas de calcio y en consecuencia, ajustar la dosis de calcio.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver sección Advertencias y precauciones).

Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia sintomática. Se requiere vigilancia clínica y biológica.

Medio de contraste de yodo

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de fallo renal agudo, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH, laxantes estimulantes o glicirricina (que se encuentra en el regaliz)

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAIIs):

No se recomienda el uso de ARAIIs durante el primer trimestre del embarazo (ver sección Advertencias y precauciones). Está contraindicado el uso de ARAIIs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con ARAIIs se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fracaso renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si la exposición a ARAIIs se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar estrechamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con ARAIIs por si se produjera hipotensión (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

Hidroclorotiazida:

Hay limitada experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres puede comprometer la perfusión placentario-fetal y puede producir efectos fetales y neonatales como ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No se debe utilizar hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar en mujeres embarazadas con hipertensión esencial excepto en raras situaciones en las que no se pueda utilizar otro tratamiento.

Lactancia

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAls):

Dado que no hay información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia, no se recomienda el uso de losartán/hidroclorotiazida y se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de recién nacidos o bebés prematuros.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a altas dosis que provocan una intensa diuresis pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de losartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si losartán/hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis se deben mantener lo más bajas posibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de las reacciones sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria se debe tener en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en concreto al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se clasifican adecuadamente según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas características de esta combinación de sustancias. Las reacciones adversas se han limitado a las observadas previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa notificada como relacionada con el medicamento, que se produjo con una incidencia mayor que con placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán e hidroclorotiazida.

Junto a estos efectos, hay otras reacciones adversas notificadas después de la introducción del medicamento en el mercado, como sigue:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	raras
Exploraciones complementarias	Hiperpotasemia, elevación de ALT	raras

Las siguientes reacciones adversas, que se han observado con uno de los componentes individuales, pueden ser posibles reacciones adversas con losartán potásico/hidroclorotiazida:

Losartán

Las siguientes reacciones adversas se han notificado para losartán en ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia, púrpura de Henoch-Schönlein, equimosis, hemólisis	poco frecuentes
	trombocitopenia	no conocida
Trastornos cardiacos	hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitación, arritmias (fibrilaciones auriculares, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo, acúfenos	poco frecuentes

Trastornos oculares	visión borrosa, ardor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia	frecuentes
	estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, estreñimiento crónico	poco frecuentes
	pancreatitis	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, fatiga, dolor torácico	frecuentes
	edema facial, edema, fiebre	poco frecuentes
	síntomas tipo gripal, malestar	no conocida
Trastornos hepatobiliares	anormalidades en la función hepática	no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema que incluye hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado cuando se administraron en combinación otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA.	raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, gota	poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre muscular, dolor de espalda, dolor de pierna, mialgia	frecuentes
	dolor de brazo, hinchazón articular, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor de hombro, rigidez musculoesquelética, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular	poco frecuentes
	rabdomiolisis	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareo	frecuentes
	nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope	poco frecuentes
	disgeusia	no conocida
Trastornos psiquiátricos	insomnio	frecuentes

	ansiedad, trastorno de ansiedad, trastorno de angustia, confusión, depresión, sueños anormales, trastorno del sueño, somnolencia, deterioro de la memoria	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	deterioro renal, fracaso renal	frecuentes
	nicturia, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario	poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	libido disminuida, disfunción eréctil/impotencia	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, sinusitis, trastorno de seno	frecuentes
	molestia en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubefacción, fotosensibilidad, prurito, erupción, urticaria, sudoración	poco frecuentes
Trastornos vasculares	vasculitis	poco frecuentes
	efectos ortostáticos relacionados con la dosis	no conocida
Exploraciones complementarias	hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina, hipoglucemia	frecuentes
	leve aumento de las concentraciones séricas de urea y creatinina	poco frecuentes
	aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina	muy raras
	hiponatremia	no conocida

Hidroclorotiazida

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacción anafiláctica	rara

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	insomnio	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalalgia	frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa transitoria, xantopsia	poco frecuentes
	derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado	no conocida
Trastornos vasculares	angéitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	trastornos respiratorios que incluyen neumonitis y edema pulmonar	poco frecuentes
	síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección Advertencias y precauciones)	muy raras
Trastornos gastrointestinales	sialoadenitis, espasmos, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica	poco frecuentes
	lupus eritematoso cutáneo	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambres musculares	poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	no conocida
Trastornos renales y urinarios	glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, fracaso renal	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, mareo	poco frecuentes

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver también la sección Advertencias y precauciones).

80

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sobredosis:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con losartán/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Se debe interrumpir el tratamiento de losartán/hidroclorotiazida y vigilar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas son la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos habituales.

Losartán

En relación con la sobredosis en humanos, los datos disponibles son limitados. La manifestación más probable de sobredosis puede ser hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los producidos por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No ha sido establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

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

La Sala recomienda que el presente concepto aplica para todos los productos cuyos principios activos sean losartán/hidroclorotiazida en combinación a dosis fija.

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

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

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

3.1.9.3 ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 100MG ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 200MG

Expediente : 20212006 / 20212494
Radicado : 20241176852 / 20241176865
Fecha : 16/07/2024
Interesado : F. HOFFMANN LA ROCHE LTD

Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de entrectinib.

Cada cápsula dura contiene 200 mg de entrectinib.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones:

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

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

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

- Inserto e Información para prescribir Versión CDS 8.0 Abr 2024

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita aprobación de las modificaciones de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo, aprobación de inserto e información para prescribir Versión CDS 8.0 Abr 2024. La Sala no encuentra objeción a los cambios propuestos por el interesado, por lo tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos mayores de 6 meses que puedan tragar cápsulas se basa en la superficie corporal, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 Posología recomendada para los pacientes pediátricos mayores de 6 meses

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
$\leq 0,50 \text{ m}^2$	300 mg/m ² **
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

* Las categorías de superficie corporal y la posología recomendada en la tabla 1 se basan en exposiciones estrechamente emparejadas a una dosis objetivo de 300 mg/m².

**Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Pacientes pediátricos de >1 mes a ≤6 meses La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos de >1 mes a ≤6 meses es de 250 mg/m² por vía oral, una vez al día, redondeada a la dosis de 10 mg más próxima.

Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Pacientes pediátricos de ≤1 mes

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos de ≤1 mes es de 50 mg/m² por vía oral, una vez al día, redondeada a la dosis de 10 mg más próxima.

Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Método de administración

Cápsulas duras, preparadas como suspensión oral.

Para obtener información detallada sobre la preparación de Rozlytrek en forma de suspensión oral, consúltase el apartado de Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.

Rozlytrek debe tomarse inmediatamente después de su preparación en forma de suspensión oral. Se debe eliminar la suspensión si no se usa en un plazo máximo de 2 horas.

El paciente debe beber agua después de tomar la suspensión oral para asegurarse de que ha tragado todo el medicamento.

Si es necesaria la administración enteral (por ejemplo, por sonda gástrica o nasogástrica), la suspensión debe administrarse a través de la sonda.

Los volúmenes de administración de 3 ml o superiores deben dividirse en al menos dos alícuotas, y se debe lavar la sonda después de cada administración.

- Para la administración de alícuotas de 3 ml o mayores, se debe utilizar una sonda gástrica de calibre 8 FR o superior.

Los recién nacidos y los niños con restricción de líquidos pueden requerir volúmenes mínimos de lavado de entre 1 y 3 ml para la administración de Rozlytrek. Las alícuotas se deben ajustar en consecuencia.

- Entre alícuotas, se debe lavar la sonda con un volumen de agua o leche igual a la alícuota administrada.

Si el volumen de dosis es de 30 ml, se debe dividir en al menos tres alícuotas (10 ml). Entre alícuotas, se debe lavar la sonda con 10 ml de agua o leche.

La sonda se debe lavar con agua o leche después de administrar Rozlytrek.

En las Instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas sobre la administración de las cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad. En la tabla 2 se proporciona información sobre la reducción de la dosis en pacientes adultos y pediátricos. En pacientes adultos y pediátricos, la dosis de Rozlytrek se puede reducir hasta 2 veces, dependiendo de la tolerabilidad.

Tabla 2 Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos y pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis	El tratamiento con Rozlytrek se suspenderá de manera permanente si el paciente es incapaz de tolerar la dosis reducida más baja
50 mg/m ² , 250 mg/m ² o 300 mg/m ²	Reducir la dosis administrada una vez al día a dos tercios de la dosis inicial *	Reducir la dosis administrada una vez al día a un tercio de la dosis inicial *	
200 mg	150 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día	
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día	
* Para posibilitar los incrementos de 10 mg de la dosis, se pueden utilizar cápsulas preparadas en forma de suspensión oral.			

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 3 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 3 Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. - Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo. - En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. - Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. - Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.

	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	- Instaurar tratamiento hipouricemiante. - Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas. - Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.

		Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el intervalo QTc recupere el valor inicial. - Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. - Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. - Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek y el uso concomitante se debe limitar a 14 días o menos (véanse en la tabla 4 las modificaciones de la dosis recomendadas).

Tabla 4 Modificaciones de la dosis recomendadas en caso de uso concomitante con inhibidores moderados o potentes del CYP3A en pacientes adultos y pediátricos de ≥ 2 años

Dosis inicial*	Inhibidor moderado del CYP3A	Inhibidor potente del CYP3A
200 mg	50 mg una vez al día	50 mg en días alternos
300 mg	100 mg una vez al día	50 mg una vez al día
400 mg	200 mg una vez al día	50 mg una vez al día
600 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
* En pacientes pediátricos con una dosis inicial inferior a 200 mg, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A.		

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

Pacientes pediátricos menores de 2 años

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos menores de 2 años.

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

La posología en los pacientes se basa en la edad y en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg.

Uso en geriatría

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal

grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática subyacente leve, moderada o grave, según un estudio realizado en sujetos con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 Posología y forma de administración.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas. Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos y los pediátricos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 3 del apartado 2.2 Posología y forma de administración.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Abuso y dependencia del fármaco
No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Uso en poblaciones especiales
Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Ver trastornos de la fecundidad.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

Uso en pediatría

Se han demostrado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Véanse los apartados 2.2 Posología y forma de administración, 2.4.1 Advertencias y precauciones, 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

En líneas generales, el perfil general de seguridad fue similar al observado en los adultos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Rozlytrek se basa en una población del análisis conjunto de la seguridad formada por 853 pacientes (762 adultos y 91 pediátricos) de 5 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG y TAPISTRY). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 5 ensayos clínicos y se muestra en la tabla 5. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 8,6 meses.

La población del análisis conjunto de la seguridad incluye a 91 pacientes pediátricos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 11,1 meses. De ellos, 21 tenían entre 28 días y < 2 años, 55 tenían entre ≥ 2 y < 12 años y 15 tenían entre ≥ 12 y < 18 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 853		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	15,7	2,7	Muy frecuente
Infecciones pulmonares ⁸	14,4	6,1*	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	33,4	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	15,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de peso	34,1	10,6	Muy frecuente
Hiperuricemia	16,4	2,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	13,0	0,7	Muy frecuente
Deshidratación	6,6	1,1	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2*	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos ⁵	36,5	1,9	Muy frecuente
Disgeusia	35,8	0,2	Muy frecuente
Disestesia ³	24,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	23,3	3,6	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	16,2	1,1	Muy frecuente
Cefalea	16,1	0,6	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,1	1,5	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	12,8	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,4	0,6	Frecuente
Síncope	5,0	3,5	Frecuente

Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	5,4	2,5*	Frecuente
Electrocardiograma con QT prolongado	3,6	0,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	15,9	2,3	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	23,8	4,9*	Muy frecuente
Tos	21,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,3	0,4	Muy frecuente
Diarrea	37,9	2,2	Muy frecuente
Náuseas	30,0	0,6	Muy frecuente
Vómitos	25,1	1,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,6	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,7	0,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	21,1	2,9	Muy frecuente
ALT elevada	20,2	3,2	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	13,4	1,2	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	21,0	0,7	Muy frecuente
Mialgia	19,7	0,8	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	11,3	3,4	Muy frecuente
Debilidad muscular	10,4	1,3	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	31,5	1,2	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 4 reacciones de neumonía, 3 reacciones de disnea, 1 reacción de insuficiencia cardíaca y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, deterioro de la memoria, trastorno de la atención, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, desorientación, obnubilación, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, «alucinación visual», «alucinación auditiva», deterioro mental y trastorno mental.

² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por avulsión, bursitis, lesión de cartilago, fractura de clavícula, fractura por compresión, fractura de cuello femoral, fractura de fémur, fractura de peroné, fractura de pie, fractura, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de ilion, fractura de mandíbula, lesión articular, fractura de extremidad, fractura de extremidad inferior, fractura de vértebra lumbar, fractura osteoporótica, fractura patológica, fractura de pelvis, fractura de costilla, fractura por compresión medular, fractura vertebral, espondilolistesis, fractura de esternón, fractura por sobrecarga, rotura sinovial, fractura vertebral torácica, fractura de tibia, fractura de cúbito, fractura de muñeca

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,4%), estado confusional (6,2%), deterioro de la memoria (4,9%), trastorno de la atención (4,1%), amnesia (2,3%), cambios en el estado mental (0,9%), alucinación (0,8%), delirio (0,8%), desorientación (0,5%), obnubilación (0,4%), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (0,2%), alucinación visual (0,2%), alucinación auditiva (0,1%), deterioro mental (0,1%) y trastorno mental (0,1%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 3,6% de los pacientes. La frecuencia de estos eventos fue mayor en los pacientes adultos que presentaban metástasis encefálicas al inicio del estudio (30,0%) que en los pacientes sin metástasis encefálicas (22,6%). En la población pediátrica, se notificaron alteraciones de

la atención de grado 1 en el 2,2% (2/91) de los pacientes y alteraciones de la atención de grado 2 en el 2,2% (2/91) de los pacientes.

Fracturas

Presentaron fracturas el 9,1% (69/762) de los pacientes adultos y el 29,7% (27/91) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes adultos se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial) y algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída u otro traumatismo.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 8,1 meses (intervalo: 0,26-45,3 meses) en los adultos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 26,1% (18/69) de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

Dos pacientes adultos suspendieron el tratamiento con Rozlytrek por fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en 2 pacientes adultos a causa de fracturas.

Se notificaron un total de 52 eventos de fractura en 27 pacientes pediátricos, y 14 pacientes presentaron más de un evento de fractura. En los pacientes pediátricos, las fracturas se produjeron principalmente en los menores de 12 años. Las fracturas se resolvieron en el 85,2 % (23/27) de los pacientes pediátricos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 4,3 meses (intervalo: 2,0-28,7 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek en el 18,5% (5/27) de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas. En 6 pacientes pediátricos se suspendió el tratamiento con Rozlytrek debido a las fracturas. La dosis de Rozlytrek se redujo en un paciente pediátrico. Doce pacientes presentaron fracturas de grado 2 y 10 pacientes presentaron fracturas de grado 3. Siete de las fracturas de grado 3 fueron graves.

Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,1% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,46 meses (intervalo: 0,03-65,48 meses) y la mediana de la duración fue de 0,72 meses (intervalo: 0,03-11,99 meses). La mayoría de los pacientes (55,8%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (24,2%) que en los pacientes menores de 65 años (11,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 5,04% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 853 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 47 (7,2%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 27 (4,1%) pacientes tenían un intervalo QTcF ≥ 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 16,2% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,71 meses (intervalo: 0,03-81,97 meses) y la mediana de la duración fue de 0,92 meses (intervalo: 0,07-41 meses). El 48,6% de los pacientes se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (9,0%), alteración visual (1,9%) y diplopía (1,8%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,89 meses (intervalo: 0,03-49,61 meses).

La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,18 meses (intervalo: 0,03-14,98 meses). El 54% de los pacientes se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 5 ensayos clínicos.

Tabla 6 Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento con Rozlytrek en alteraciones analíticas clave (población del análisis conjunto de la seguridad)

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 853 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	78,8	8,5
Hiperuricemia	57,2	19,9
AST elevada	51,0	2,5
ALT elevada	47,5	2,4
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	34,2	8,3
Hemoglobina disminuida	64,8	11,9
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. ¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. ² Creatinina en sangre: N = 815; AST: N = 824; ALT: N = 825; hiperuricemia: N = 675; neutrófilos: N = 769; hemoglobina: N = 792. ³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En líneas generales, el perfil general de seguridad observado fue similar en los pacientes pediátricos y los adultos. Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos. Las reacciones adversas y las alteraciones analíticas de una intensidad de grado 3 o 4 que se produjeron con más frecuencia (incidencia al menos un 5% mayor) en los pacientes pediátricos (n = 91) que en los pacientes adultos (n = 762) fueron: neutropenia (19,8% frente al 4,5%), aumento de peso (18,7% frente al 9,6%), fracturas óseas (11% frente al 2,5%) e infección pulmonar (11% frente al 5,5%). No se observaron eventos de grado 5 en los 91 pacientes de la población pediátrica del análisis de la seguridad. Los eventos de grado 3 o 4 que se produjeron con una frecuencia $\geq 5\%$ fueron: neutropenia (19,8%), aumento de peso (18,7%), fracturas (11%), infección pulmonar (11%) y anemia (8,8%).

Experiencia poscomercialización

No procede.

Nuevas interacciones

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico en adultos sanos, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibidor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del ABC_{0-∞} (IC_{90%}) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora de la P-gp.

En un estudio clínico en adultos sanos, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la C_{máx} de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la C_{máx} (IC_{90%}) fue del 128% [98,2%; 167%] y del ABC_{0-∞} (IC_{90%}) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic anion-transporting

polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

Inductores del CYP3A

En adultos sanos, la administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%). Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

En adultos sanos, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%). Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera una magnitud similar del efecto en niños de tan solo 2 años de edad.

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión CDS 8.0 Abr 2024.

3.1.9.4 INVANZ®

Expediente : 19931619
Radicado : 20241176945
Fecha : 16/07/2024
Interesado : MERCK SHARP & DOHME LLC

Composición: Cada frasco con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene 1g de ertapenem sódico equivalente a ácido libre.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo para pacientes adultos con infecciones moderadas a severas, causadas por cepas susceptibles de microorganismos identificados y en terapia empírica racional inicial en:

- Infecciones intraabdominales complicadas;
- Infecciones de la piel y estructura de la piel complicadas, incluyendo las infecciones diabéticas de los miembros inferiores e infecciones de pie diabético;
- Neumonías adquiridas en la comunidad;
- Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis;
- Infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometriometritis, post-parto, aborto séptico e infecciones ginecológicas post-quirúrgicas;
- Septicemia bacteriana.

Prevención: Invanz está indicado en adultos para la profilaxis de infección en el sitio de cirugía luego de cirugía electiva colorectal.

Uso pediátrico:

- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones de la piel y estructura de la piel complicadas
- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Infecciones del tracto urinario complicadas
- Infecciones pélvicas agudas.
- Septicemia bacteriana.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para prescribir Versión 072022

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241176945, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias e interacciones y aprobación de inserto e información para prescribir Versión 072022. Las modificaciones solicitadas son de tipo editorial, mantienen la esencia de la información, por tanto, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas.

Nueva dosificación:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis usual de INVANZ® en pacientes de 13 años de edad y mayores es de 1 gramo (g) administrado una vez al día. La dosis usual de INVANZ® en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/Kg dos veces al día (sin exceder 1 g/día).

INVANZ® puede ser administrado por infusión intravenosa (IV) o inyección intramuscular (IM). Cuando se administra por vía intravenosa, INVANZ® debe ser infundido en un período de 30 minutos.

La administración intramuscular de INVANZ® puede ser usada como una alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la terapia intramuscular es apropiada.

La duración usual de la terapia con INVANZ® es de 3 a 14 días pero varía por el tipo de infección y el o los patógenos causales (Ver INDICACIONES). Cuando esté clínicamente indicado, puede implementarse el cambio a un antimicrobiano oral apropiado si se ha observado una mejoría clínica.

En estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados de 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante, basado en el lugar y severidad de la infección y en la respuesta clínica del paciente. En algunos estudios, el tratamiento fue convertido a terapia oral a la discreción del médico tratante después de haberse demostrado mejoría clínica.

Profilaxis de infección en el sitio quirúrgico después de una cirugía electiva colorrectal: Para prevenir la infección en el sitio quirúrgico después de una cirugía electiva colorrectal en adultos, la dosis recomendada es de 1g IV administrado como dosis intravenosa única administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes con insuficiencia renal: INVANZ® puede ser usado para el tratamiento de las infecciones en los pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes cuya depuración de creatinina es $>30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, no es necesario un ajuste de la dosificación. Los pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina $>30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deben recibir 500 mg diarios. No hay datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes en Hemodiálisis: En un estudio clínico, después de una dosis IV única de 1 g de ertapenem administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30% de la dosis fue recuperada en el dializado. Cuando a los pacientes adultos en hemodiálisis se les administra la dosis diaria recomendada de 500 mg de INVANZ® dentro de las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 150 mg después de la sesión de hemodiálisis. Si INVANZ® se administra por lo menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no se necesita dosis complementaria. No existen datos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemofiltración. No hay datos en pacientes pediátricos en hemodiálisis.

Cuando solo se tiene disponible la creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal

Hombres:
$$\frac{(\text{peso en Kg}) \times (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

Mujeres:
$$(0.85) \times (\text{valor calculado para los hombres})$$

No se recomienda ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática.

La dosis recomendada de INVANZ® puede ser administrada independientemente de la edad (13 años y mayores) o el género.

INSTRUCCIONES DE USO

Pacientes de 13 años de edad y mayores

Preparación para la administración intravenosa:

NO MEZCLE O ADMINISTRE POR INFUSIÓN INVANZ® JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D-GLUCOSA)

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 10 mL de alguno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% o Agua Bacteriostática para inyección.
2. Agite bien para disolver y transfiera inmediatamente el contenido del vial reconstituido a 50 mL de Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9%.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 3.2 mL de lidocaína HCl para inyección al 1.0% o 2.0%*** sin adrenalina). Agite completamente el vial para formar una solución.
2. Retire inmediatamente el contenido del vial y administre mediante inyección intramuscular profunda en una gran masa muscular (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe ser usada antes de que transcurra una hora de su preparación. Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.

***** Consulte la información para prescribir de la lidocaína HCl**

Pacientes Pediátricos de 3 meses a 12 años de edad

Preparación para la administración intravenosa:

NO MEZCLE O ADMINISTRE POR INFUSIÓN

INVANZ® JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D-GLUCOSA).

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 10 mL de alguno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% o Agua Bacteriostática para inyección.

2. Agite bien para disolver e inmediatamente retire un volumen igual a 15 mg/Kg de peso corporal (que no exceda 1g/día) y diluya en Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% hasta obtener una concentración final de 20 mg/mL o menos.

3. Complete la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

Preparación para la administración intramuscular:

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 3.2 mL de lidocaína HCl para Inyección al 1.0% o 2.0% (sin adrenalina). Agite el vial para formar una solución.

2. Retire inmediatamente un volumen igual a 15 mg/Kg de peso corporal (no exceder 1g/día) y administrar por inyección intramuscular profunda en una masa muscular grande (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).

3. La solución IM reconstituida debe ser usada antes que transcurra una hora de su preparación. Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa. Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de material particulado y decoloración antes de su uso, siempre y cuando lo permita la solución y el envase. Las soluciones de INVANZ® varían desde incoloras hasta amarillo pálido.

Las variaciones del color dentro de este espectro no afectan la potencia del producto

Nuevas contraindicaciones:

INVANZ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos en la misma clase o en los pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido al uso de lidocaína HCL como diluyente, INVANZ® administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida y en los pacientes en estado de choque intenso o con bloqueo cardíaco. (Consulte la información para prescribir de Lidocaína HCl).

Nuevas precauciones y advertencias:

PRECAUCIONES

Se han reportado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben terapia con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con una historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con una historia de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves de hipersensibilidad cuando fueron tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar la terapia con INVANZ® se debe investigar cuidadosamente acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica a INVANZ®, se debe suspender el fármaco inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento inmediato de urgencia.

Se han reportado convulsiones y otras reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC) durante el tratamiento con INVANZ®. Durante investigaciones clínicas en pacientes adultos tratados con INVANZ® (1 g una vez al día), se produjeron convulsiones independientemente de la relación con el fármaco en el 0,5% de los pacientes, durante la terapia de estudio más un periodo de seguimiento de 14 días.

Estas experiencias han ocurrido más comúnmente en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Se recomienda adherirse estrictamente al régimen de dosificación recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva. La terapia anticonvulsivante debe continuarse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y la dosis de INVANZ® debe ser reexaminada para determinar si debe disminuirse o interrumpirse.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que están recibiendo ácido valproico o divalproex sódico conduce a una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden llegar a estar por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/ divalproex sódico. Deben considerarse otros antibacterianos distintos a los carbapenems para tratar las infecciones en pacientes cuyas convulsiones estén bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si la administración de INVANZ® es necesaria, debe considerarse terapia anticonvulsivante complementaria.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de INVANZ® puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. La evaluación repetida de la condición del paciente es esencial. Si durante la terapia ocurre una sobreinfección se deben tomar las medidas apropiadas.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo ertapenem y puede variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de agentes antimicrobianos. Los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de “colitis asociada con antibióticos”.

Se debe tener cuidado al administrar INVANZ® por vía intramuscular, para evitar la inyección inadvertida dentro de un vaso sanguíneo (vea DOSIS Y ADMINISTRACION). La lidocaína HCl es el diluyente para la administración intramuscular de INVANZ®. Consulte la información para prescribir de lidocaína HCl.

Exposición subóptima: Teniendo en cuenta los datos disponibles, no se puede descartar que en los pocos casos de intervenciones quirúrgicas que superan las 4 horas, los pacientes puedan estar expuestos a concentraciones de ertapenem subóptimas y, en consecuencia, a un riesgo de posible fallo del tratamiento. Por tanto, debe tenerse precaución en estos casos poco habituales.

Excipiente: Este medicamento contiene aproximadamente 6,0 mEq (aproximadamente 137 mg) de sodio por cada dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta en la que se controla el sodio.

Consideraciones para uso en poblaciones especiales: La experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada. En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad, el 25 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como índice de gravedad de neumonía > III). En un ensayo clínico en adultos con infecciones ginecológicas agudas, el 26 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como temperatura igual o mayor a 39 °C y/o bacteriemia); diez pacientes tuvieron bacteriemia. De los pacientes evaluables tratados con ertapenem en un ensayo clínico en adultos con infecciones intraabdominales, el 30 % tuvo peritonitis generalizada y el 39 % tuvo infecciones que afectaron a localizaciones distintas del apéndice incluyendo estómago, duodeno, intestino delgado, colon y vesícula biliar; el número de pacientes evaluables que fueron incluidos con puntuaciones de APACHE II igual o mayor a 15 fue limitado por lo que no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de INVANZ en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad debida a *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de las infecciones de pie diabético cuando hay osteomielitis concomitante.

Nuevas interacciones:

Cuando ertapenem se administra con probenecid, el probenecid compite por la secreción tubular activa y por consiguiente inhibe la excreción renal de ertapenem.

Esto conduce a aumentos pequeños pero estadísticamente significativos en la vida media de eliminación (19%) y en el grado de exposición sistémica (25%). No es necesario un ajuste de la dosis cuando ertapenem se administra junto con probenecid. Debido al pequeño efecto sobre la vida media, no se recomienda la coadministración con probenecid para extender la vida media de ertapenem.

Los estudios in vitro indican que ertapenem no inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P de la digoxina o la vinblastina y que ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glicoproteína P. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las seis principales isoformas del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Son improbables las interacciones con medicamentos causadas por la inhibición de la depuración de fármacos mediada por la glicoproteína P o la depuración de fármacos mediada por CYP.

Además del probenecid, no se han conducido estudios específicos clínicos de interacción con fármacos.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico conlleva a la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden llegar a estar por debajo del nivel terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, los datos de estudios in vitro y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g) de regreso a ácido valproico, disminuyendo de esta manera las concentraciones séricas de ácido valproico.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión 072022.

3.1.9.5 QLAIIRA

Expediente : 20005723
Radicado : 20241191523
Fecha : 30/07/2024
Interesado : BAYER A.G.

Composición:

Comprimido 1: valerato de estradiol 3 mg,
Comprimido 2: valerato de estradiol 2 mg, dienogest 2 mg,
Comprimido 3: valerato de estradiol 1 mg,

Comprimido 4: valerato de estradiol 2 mg, dienogest 3 mg,

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:

Anticoncepción oral. Tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto e Información para prescribir Versión 12

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones y aprobación de inserto e información para prescribir Versión 12 allegados mediante radicado 20241191523, para el medicamento Qlaira®, principios activos estradiol y dienogest, en las indicaciones: *“Anticoncepción oral. Tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral”*.

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

Nueva dosificación:

Cómo tomar Qlaira

Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año.

La tasa de falla puede aumentar si las píldoras se olvidan o se toman incorrectamente.

Los comprimidos tienen que tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora aproximadamente y con un poco de líquido si es necesario.

La toma de los comprimidos es continua. Se ha de tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos.

Cada envase posterior se comienza el día después del último comprimido del envase calendario anterior.

¿Cómo comenzar Qlaira?

La toma de comprimidos se ha de iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

- Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico

La mujer debe empezar con Qlaira el día después de haber tomado el último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior. Si ha usado antes un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar la toma de Qlaira el día en que se retire el último anillo o el último parche del envase de un ciclo.

-Cambio de un método con sólo progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU el día que se retiren, de un inyectable cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que use adicionalmente un método de barrera durante los primeros 9 días de toma de comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no tiene que tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre

Para las mujeres lactantes ver la sección "Embarazo y lactancia"

-Se les debe aconsejar a las mujeres comenzar el día 21 a 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se le debe aconsejar a la mujer usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 9 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si ya hubiera tenido relaciones sexuales, es necesario descartar el embarazo antes de iniciar el uso del AOC o bien la mujer tiene que esperar a su primer periodo menstrual.

-Gestión de los comprimidos olvidados

Se pueden ignorar los comprimidos olvidados recubiertos de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas.

Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido en la toma de comprimidos con hormonas:

Si la usuaria se retrasa menos de 12 horas en la toma de cualquier comprimido activo, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa más de 12 horas en la toma de cualquier comprimido activo, la protección anticonceptiva puede reducirse. Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado el comprimido (para más detalles, consultar la tabla siguiente), se aplicarán los siguientes principios sobre la toma del comprimido y las medidas anticonceptivas de apoyo (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo):

Tabla 1 Principios de los comprimidos olvidados

DÍA	Color Contenido de valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG)	Principios a seguir si se olvida <u>un</u> comprimido durante más de 12 horas:
1 – 2	Comprimidos de color amarillo oscuro (3.0 mg de VE)	• Tomar comprimido olvidado de inmediato • Tomar el siguiente comprimido a la misma hora de siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día) • • • Seguir tomando un comprimido al día a la misma hora de siempre. • Usar Anticonceptivos de apoyo durante los próximos 9 días
3 - 7	Comprimidos de color rojo intermedio (2.0 mg de VE + 2.0 mg de DNG)	
8 – 17	Comprimidos de color amarillo claro (2.0 mg de VE + 3.0 mg de DNG)	
18 – 24	Comprimidos de color amarillo claro (2.0 mg de VE + 3.0 mg de DNG)	• No tomar el comprimido olvidado y desechar el envase calendario actual. Tomar el primer comprimido de un nuevo envase calendario. • Seguir tomando un comprimido al día del nuevo envase calendario a la misma hora de siempre. • Usar anticonceptivos de apoyo durante los próximos 9 días.
25 – 26	Comprimidos de color rojo oscuro (1.0 mg de VE)	• Tomar el comprimido olvidado de inmediato. • Tomar el siguiente comprimido a la misma hora de siempre (incluso si esto significa tomar dos comprimidos el mismo día) • No es necesario complementar con otros anticonceptivos
27-28	Comprimidos blancos (Placebos)	• Desechar el comprimido olvidado • Tomar el siguiente comprimido a la misma hora de siempre. • No es necesario complementar con otros anticonceptivos

No se deben de tomar más de dos comprimidos el mismo día.

Si una mujer ha olvidado comenzar un envase calendario nuevo o si ha olvidado uno o más comprimidos durante los días 3 - 9 del envase calendario, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantos más comprimidos se olviden (especialmente los que contienen las dos hormonas combinadas en los días 3 - 24) y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos sin hormonas, tanto mayor es el riesgo de un embarazo.

Si la mujer olvidó comprimidos y después no tiene sangrado por privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido con hormonas, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos expuesto en la sección Gestión de los comprimidos olvidados

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Qlaira está sólo indicado después de la menarquia.

Pacientes geriátricas

No procede. Qlaira no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Qlaira está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Consultar también la sección "Contraindicaciones"

Pacientes con insuficiencia renal

Qlaira no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos hormonales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de las siguientes condiciones. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**
 - **Tromboembolismo venoso: TEV actual (uso de anticoagulantes) o antecedente de TEV (por ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolismo pulmonar [EP])**
 - **Predisposición adquirida o hereditaria conocida para tromboembolismo venoso, tal como resistencia a PCa (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
 - **Cirugía mayor con inmovilización prolongada**
 - **Alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo**

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedente de tromboembolismo arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condición prodrómica (por ejemplo, angina de pecho)
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedente de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición adquirida o hereditaria conocida para tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo serio tal como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión arterial severa
 - dislipoproteinemia severa
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Adicionalmente, la Sala encuentra que la indicación incluida en el trámite por el interesado contiene cambios editoriales respecto a lo actualmente aprobado en el registro sanitario, que no modifican su esencia, sin embargo, por ser una modificación de un documento legal, se le recuerda al interesado que la modificación en el texto de la indicación debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

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

3.1.9.6 DISGRASIL®

Expediente : 19962743
 Radicado : 20241194186
 Fecha : 01/08/2024
 Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene orlistat 120 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento a largo plazo junto con una dieta hipocalórica moderada de pacientes obesos o con sobrepeso incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad, como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético. Se amplía grupo etario de 12 a 17 años para la utilización del medicamento.

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:

- Información farmacológica
- Modificación de dosificación / posología

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241194186 se solicita aprobación de modificación de la información farmacológica para el producto Disgrasil® con principio activo orlistat 120 mg cápsula dura. La Sala encuentra que a la luz del estado del arte no hay justificación para soportar el uso de orlistat en el grupo etario de 12 a 17 años de edad.

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica así, información que aplica para todos los medicamentos que contengan como principio activo orlistat:

Composición: Cada cápsula dura contiene orlistat 120 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones

Orlistat está indicado junto con una dieta hipocalórica moderada para el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², o pacientes con sobrepeso (IMC $\geq$ 28 kg/m²) con factores de riesgo asociados. El tratamiento con orlistat debe interrumpirse después de 12 semanas si los pacientes no han perdido al menos el 5 % del peso corporal determinado al inicio del tratamiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Síndrome de malabsorción crónica
- Colestasis
- Lactancia

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En ensayos clínicos, la disminución de peso producida por el tratamiento con orlistat fue menor en pacientes con diabetes tipo II que en pacientes no diabéticos. El tratamiento antidiabético debe estar estrechamente monitorizado cuando se administre orlistat.

No se recomienda la administración conjunta de orlistat con ciclosporina.

Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las recomendaciones dietéticas que les sean dadas.

Si orlistat se toma con una dieta rica en grasas (p.ej., en una dieta de 2.000 kcal/día, >30 % de las calorías provenientes de grasas equivale a > 67 g de grasa) puede aumentar la posibilidad de sufrir reacciones adversas gastrointestinales. La ingesta diaria de grasa debe distribuirse entre las tres comidas principales. Si orlistat se toma con una comida muy rica en grasas, puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales.

Se han notificado casos de sangrado rectal con orlistat. En casos de síntomas graves y/o persistentes el médico deberá hacer un examen más exhaustivo.

Para prevenir posibles fallos de los anticonceptivos orales que podría ocurrir en casos de diarrea grave, se recomienda la utilización adicional de un método anticonceptivo.

En los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, se deben monitorizar los parámetros de coagulación.

El uso de orlistat puede estar asociado con hiperoxaluria y nefropatía por oxalato que en ocasiones puede conducir a una insuficiencia renal. Este riesgo se incrementa en pacientes con nefropatía crónica subyacente y/o hipovolemia.

De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Pacientes tratados con antiepilépticos: Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsivante al disminuir la absorción de los fármacos antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones.

Antirretrovirales para el VIH: Orlistat potencialmente puede disminuir la absorción de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH y podría afectar negativamente a la eficacia de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciclosporinas

En un estudio de interacciones farmacológicas se ha observado un descenso de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, el cual también ha sido notificado en varios casos tras la administración simultánea con orlistat. Este descenso puede dar lugar a una disminución de la eficacia inmunodepresora de las ciclosporinas. Por tanto, no se recomienda esta combinación. No obstante, si el uso combinado es inevitable, en los pacientes tratados con ciclosporinas deben realizarse controles más frecuentes tanto cuando se agregue orlistat al tratamiento como cuando se retire de él. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina deben vigilarse hasta que se estabilicen.

Acarbosa

Ante la ausencia de estudios sobre interacciones farmacocinéticas, debe evitarse la administración concomitante de orlistat con acarbosa.

Anticoagulantes orales

Cuando se administre warfarina u otros anticoagulantes con orlistat, deberán monitorizarse los valores del índice internacional normalizado (INR).

Vitaminas liposolubles

El tratamiento con orlistat puede alterar potencialmente la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). En la inmensa mayoría de los pacientes que recibieron hasta cuatro años de tratamiento con orlistat en ensayos clínicos, los niveles de las vitaminas A, D, E y K y beta-caroteno permanecieron dentro de los valores normales. Con el fin de garantizar una nutrición adecuada, se debe aconsejar a los pacientes sometidos a un control del peso, que tomen una dieta rica en frutas y verduras, y se considerará la conveniencia de administrar un suplemento polivitamínico. Si se recomienda dicho suplemento, deberá tomarse por lo menos dos horas después de la administración de orlistat o a la hora de acostarse.

Amiodarona

Tras la administración de amiodarona en dosis únicas, se ha observado un ligero descenso de sus niveles plasmáticos en un número limitado de voluntarios sanos que habían recibido orlistat simultáneamente. Se desconoce la importancia clínica de este descenso para los pacientes tratados con amiodarona aunque en algunos casos puede llegar a ser clínicamente relevante. En los pacientes tratados concomitantemente con amiodarona se recomienda acentuar la vigilancia clínica y la monitorización electrocardiográfica.

En pacientes tratados concomitantemente con orlistat y antiepilépticos, p. ej. valproato, lamotrigina, se han notificado convulsiones que no se puede descartar que sean debidas a una interacción. Por tanto, estos pacientes deben ser monitorizados ante la posibilidad de cambios en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones.

De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Existen algunos casos notificados de disminución de la eficacia de medicamentos antirretrovirales contra el VIH, antidepresivos, antipsicóticos (incluido el litio) y benzodiazepinas coincidentes con el inicio del tratamiento con orlistat en pacientes que previamente estaban controlados. Por lo tanto, el tratamiento con orlistat sólo debe iniciarse tras una cuidadosa consideración de las posibles repercusiones en estos pacientes.

Ausencia de interacciones

No se han observado interacciones con amitriptilina, atorvastatina, biguanidas, digoxina, fibratos, fluoxetina, losartan, fenitoína, fentermina, pravastatina, nifedipino Sistema Terapéutico Gastrointestinal (STGI), nifedipino de lenta liberación, sibutramina ni alcohol. La ausencia de interacciones se ha demostrado en estudios específicos de interacciones farmacológicas.

En estudios específicos de interacción fármaco-fármaco se ha demostrado la ausencia de interacciones entre los anticonceptivos orales y orlistat. Sin embargo, el orlistat podría reducir indirectamente la disponibilidad de los anticonceptivos orales y dar lugar a embarazos imprevistos en algunos casos puntuales. En caso de diarrea grave se recomienda un método anticonceptivo adicional

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre el empleo de orlistat en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debe tenerse precaución cuando se prescriba orlistat a mujeres embarazadas.

Orlistat está contraindicado durante el periodo de lactancia ya que se desconoce si pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de orlistat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas al orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal. La incidencia de efectos adversos se redujo con el uso prolongado de orlistat.

Los acontecimientos adversos se enumeran más abajo según el sistema de clasificación de órganos y según frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (□1/10), frecuente (□1/100,

<1/10), poco frecuente ($\square 1/1.000$, <1/100), raro ($\square 1/10.000$, <1/1.000) y muy raro <1/10.000) incluidas las notificaciones aisladas.

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

La siguiente tabla de reacciones adversas (durante el primer año de tratamiento) está basada en los acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia $\square 2\%$ y con una incidencia $\square 1\%$ sobre placebo en ensayos clínicos de 1 y 2 años de duración:

La siguiente tabla de reacciones adversas (durante el primer año de tratamiento) está basada en los acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia $\square 2\%$ y con una incidencia $\square 1\%$ sobre placebo en ensayos clínicos de 1 y 2 años de duración:

Sistema de clasificación de órganos	Acontecimiento/Reacción Adversa
• Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes:	Cefalea
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas Infección de las vías respiratorias bajas
• Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Dolor o molestias abdominales Manchas oleosas procedentes del recto Flatulencia con descarga fecal Urgencia fecal Heces grasas/oleosas Flatulencia Heces líquidas Evacuación oleosa Aumento de la defecación Dolor o molestias rectales Heces blandas Incontinencia fecal Distensión abdominal* Alteraciones en los dientes Alteraciones en las encías
• Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Infección de las vías urinarias
• Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes:	Hipoglucemia*
• Infecciones e Infestaciones Muy frecuentes:	Gripe
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes:	Fatiga

• Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Irregularidad menstrual
• Trastornos psiquiátricos Frecuentes:	Ansiedad

* Únicamente acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia $\square$ 2 % y con una incidencia $\square$ 1 % sobre placebo en pacientes obesos con diabetes tipo 2.

En un ensayo clínico de 4 años de duración, el patrón general de la distribución de reacciones adversas fue similar al obtenido en los estudios de 1 y 2 años de duración con la incidencia total de reacciones adversas de tipo gastrointestinal ocurridas en el primer año, descendiendo año tras año durante el periodo de los cuatro años.

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en notificaciones espontáneas durante el periodo postcomercialización y por tanto se desconoce la frecuencia:

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa
Exploraciones complementarias	Incremento de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina. Entre los pacientes tratados con anticoagulantes en asociación con orlistat se han notificado algunos casos de descenso de la protrombina, aumento del índice internacional normalizado (INR) y desequilibrio del tratamiento anticoagulante que han provocado variaciones de los parámetros hemostáticos (ver sección 4.4 y 4.5)
• Trastornos gastrointestinales	Sangrado rectal Diverticulitis Pancreatitis
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones bullosas
• Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p. ej. prurito, erupción, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis)
• Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis Hepatitis que puede ser grave. Se han notificado algunos fallecimientos o casos que requieren un trasplante de hígado.
• Trastornos renales y urinarios	Nefropatía por oxalato que puede conducir a una insuficiencia renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V*.

Sobredosis

Se han estudiado en individuos con peso normal y obesos, dosis únicas de 800 mg y múltiples de hasta 400 mg tres veces al día durante 15 días, sin que hubiera hallazgos adversos significativos. Además, se han administrado dosis de 240 mg tres veces al día durante 6 meses a pacientes obesos. En la mayoría de los casos de sobredosis con orlistat notificados tras la comercialización no hubo reacciones adversas o las observadas eran similares a las descritas con la dosis recomendada.

En caso de sobredosis importante de orlistat, se recomienda observar al paciente durante 24 horas. Según los estudios realizados con humanos y animales, cualquier efecto sistémico atribuible a la capacidad del orlistat de inhibir las lipasas debe ser rápidamente reversible.

Posología y forma de administración

Adultos

La dosis recomendada de orlistat es de una cápsula de 120 mg administrada con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal. Si una comida no se toma o no contiene grasa, debe omitirse la dosis de orlistat.

El paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada, moderadamente hipocalórica, con aproximadamente el 30 % de las calorías provenientes de las grasas. Se recomienda que la dieta sea rica en frutas y verduras. La ingesta diaria de grasa, carbohidratos y proteínas debe distribuirse entre las tres comidas principales.

Las dosis de orlistat superiores a 120 mg tres veces al día no han demostrado un beneficio adicional. El efecto de orlistat se traduce en un aumento de la grasa fecal, que se aprecia ya a las 24-48 horas de la administración. Tras la discontinuación de la terapia, el contenido de grasa fecal retorna generalmente a los niveles anteriores al tratamiento en un intervalo de 48 a 72 horas.

Poblaciones especiales

No se ha estudiado el efecto de orlistat en pacientes con trastornos hepáticos y/o renales, niños ni ancianos.

No tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo fórmula médica.

Finalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de registros sanitarios con medicamentos que contengan como principio activo orlistat, para que presenten evidencia clínica que justifique la indicación en el grupo etario de 12 a 17 años.

3.1.9.7 XELJANZ® 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20156969
Radicado : 20241200208
Fecha : 08/08/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene tofacitinib citrato 16,155 mg equivalentes a tofacitinib 10,000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDSv30.0 a 34.0_12Sep2023_v1, allegado mediante radicado No. 20241200208
- Inserto versión CDSv30.0 a 34.0_12Sep2023_v1, allegado mediante radicado No. 20241200208

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información para prescribir (IPP) / inserto versión LLD_CDSv30.0 a 34.0_12Sep2023_Col_v1, allegado mediante Radicado No. 20241200208, para el medicamento Xeljanz® 10 mg tabletas recubiertas, principio activo tofacitinib, en la indicación: *“Colitis Ulcerativa: XELJANZ® 10 mg (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)”*.

La Sala recomienda al interesado incluir el siguiente texto en el ítem de precauciones y advertencias:

Trombosis venosa retiniana

Se ha notificado trombosis venosa retiniana (TVR) en pacientes tratados con tofacitinib (ver sección Reacciones adversas). Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica urgente en caso de que experimenten síntomas indicativos de TVR.

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene tofacitinib citrato 16,155 mg equivalentes a tofacitinib 10,000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Dosificación:

Posología

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1 (RIL-1), antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL12/IL23, antiintegrinas y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su uso en combinación debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración

XELJANZ® se administra por vía oral, con o sin alimentos.

Posología para Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ® para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Dos tabletas de XELJANZ® de 5 mg son bioequivalentes a una tableta de XELJANZ® de 10 mg y pueden ser usadas como una alternativa a una tableta de 10 mg de XELJANZ®.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ® 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la posología de colitis ulcerativa

Los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ® XR 22 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 10 mg.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos [Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ®

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo [ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN > 1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para los pacientes que reciben XELJANZ® 10 mg dos veces al día, reduzca la dosis a XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Cuando el RAN sea > 1000 , aumentar a XELJANZ® 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.
RAN < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba)	Interrumpa la administración de XELJANZ®.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con hemoglobina < 9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Administración (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Si la dosis de XELJANZ® es 10 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Colitis ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis.

Si la dosis de XELJANZ® es de 10 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

No se debe administrar XELJANZ® a pacientes con insuficiencia hepática severa.

Colitis Ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

Para indicaciones en las que la dosis máxima recomendada es XELJANZ® 5 mg dos veces al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis recomendada de XELJANZ® es 5 mg una vez al día.

Colitis ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como potente inhibición de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a

127

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Colitis Ulcerativa que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4)
La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP (p. ej., rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

En los pacientes de 65 años y mayores no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® en niños entre 0 y <18 años.

Precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de colitis ulcerosa es aplicable a XELJANZ® 10 mg dos veces al día.

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada, y a menudo los pacientes con artritis reumatoide tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides, los cuales además de la

128

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS, por sus siglas en inglés) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en los que se han expuesto a tuberculosis, o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han residido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ®. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o sepsis deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada y en diabéticos en general, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ®, un inhibidor de la Janus-Kinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la de posología se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis

Los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa, antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ®.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ®.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión sobre si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y se observaron casos de reactivación del virus herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con XELJANZ®. En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B en la etapa de poscomercialización en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ® en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ® con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo de TEV (p. ej., antecedentes de trombosis). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Trombosis venosa retiniana

Se ha notificado trombosis venosa retiniana (TVR) en pacientes tratados con tofacitinib (ver sección Reacciones adversas). Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica urgente en caso de que experimenten síntomas indicativos de TVR.

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio)

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF. Se observaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en todos los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se observó un incremento de infartos de miocardio no mortales en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes con

tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (p. ej., antecedentes de ASCVD). Se debe completar una evaluación riesgo beneficio individualizada en pacientes con estos factores de riesgo antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido antecedentes de neoplasias malignas, distintas al cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se observó un aumento en las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un amplio estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Las neoplasias malignas, excluyendo el CPNM, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, y en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado. Se debe tener precaución al tratar a pacientes de 65 años y mayores, pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y a pacientes con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa, podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas es incierto.

Se ha observado cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ®. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento de los casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo

132

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ®. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ® para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ®. También se notificaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar exámenes de piel de manera rutinaria en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 4 en la Sección 4.8).

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los

133

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0,2%) pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y en 2 (0,9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ® en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de fracturas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo fueron 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En un amplio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con inhibidores de TNF y XELJANZ®.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes con uso de corticosteroides.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día que desarrollen una RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de XELJANZ® a 5 mg dos veces al día hasta que la RAN sea > 1000 células/mm³. Para pacientes que se encuentran en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día que desarrollen una RAN persistente de 500 – 1000 células/mm³ interrumpir la administración hasta que el RAN sea >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ®. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ®. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con las guías de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estas guías, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus de varicela zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con

136

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Un estudio separado de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva de virus atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio promedio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años y mayores.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En insuficiencia renal severa, la dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg dos veces al día. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Colitis ulcerativa

XELJANZ® no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ®

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable que interactúe con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes

138

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

produce tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol) (ver sección Posología).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y C_{máx} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con colitis ulcerativa. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver sección Posología).

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{máx} total en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con colitis ulcerativa. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio de interacción de medicamentos en humanos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos en humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces la C_{máx} total del estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones

139

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{máx}$ de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con colitis ulcerativa la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de XELJANZ® en mujeres embarazadas. Tofacitinib ha demostrado teratogenicidad en ratas y conejos, y presenta efectos en la fertilidad, parto y desarrollo perinatal y postnatal en las ratas hembra. XELJANZ® no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

A las mujeres con capacidad reproductiva se les debe recomendar utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XELJANZ® y, por al menos, 4 semanas después de la administración de la última dosis.

Tofacitinib fue secretado en la leche de las ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche materna humana. Las mujeres no deben amamantar mientras estén en tratamiento con XELJANZ®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

140

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha realizado ningún estudio formal sobre los efectos del medicamento en la capacidad para conducir y operar máquinas.

Sobredosis

No existe ninguna experiencia de sobredosis con XELJANZ®. No existe ningún antídoto específico para sobredosis con XELJANZ®. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. En caso de una sobredosis, se recomienda que se controlen signos y síntomas de reacciones adversas en el paciente. Los pacientes que desarrollan reacciones adversas deben recibir tratamiento apropiado.

Los datos farmacocinéticos hasta la fecha que incluyen una única dosis de 100 mg en voluntarios sanos indican que más del 95% de la dosis administrada se eliminará dentro de las 24 horas.

Nuevas reacciones adversas:

Colitis Ulcerativa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC-I y UC-II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC-III) y un estudio de inducción fase 2 de rango de dosis (UC-V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) hasta por 8 semanas. Los pacientes que completaron ya sea el Estudio UC-I o el Estudio UC-II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC-III. En el Estudio UC-III, los pacientes fueron realeatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ® 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta por 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluada en un estudio abierto de extensión a largo plazo (Estudio UC-IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide. En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de

141

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas serias en pacientes con colitis ulcerativa fueron infecciones y trastornos intestinales.

Colitis Ulcerativa

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más que las observadas en pacientes que recibieron placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en la creatina fosfoquinasa en sangre, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron trastornos gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo canceres sólidos y linfoma.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) listadas en la Tabla 4 se presentan por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (Programa individual para UC)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	11,7
	Infección del tracto urinario	2,8
	Bronquitis	2,8
	Herpes zóster	3,1
	Influenza	2,8
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	0,3
	Infección viral	0,8
	Herpes simple	0,5
	Gastroenteritis viral	0,8
	Celulitis	-
	Pielonefritis	0,3
	Diverticulitis	-
	Tuberculosis	-
	Sepsis	-
	Artritis bacteriana ^b	-

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (Programa individual para UC)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Meningitis criptocócica ^c	-
	Infección micobacteriana atípica ^c	-
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^c	-
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^c	-
	Encefalitis ^c	-
	Fascitis necrosante ^c	-
	Bacteriemia ^c	-
	Bacteriemia estafilocócica ^c	-
	Neumonía neumocócica ^c	-
	Urosepsis	-
	Tuberculosis diseminada	-
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	-
	Neumonía bacteriana	-
	Infección por citomegalovirus	-
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,5

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia	3,1
	Leucopenia	0,3
	Neutropenia	0,3
	Linfopenia	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^g	1,0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperlipidemia	0,8
	Dislipidemia	0,5
	Deshidratación	-
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	1,0
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5,8
	Parestesia	0,5
Trastornos vasculares	Hipertensión	2,0
	Tromboembolismo venoso ^f	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,8
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	3,1

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (Programa individual para UC)

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Náusea	2,3
	Dispepsia	1,3
	Vómito	2,3
	Dolor abdominal	3,1
	Gastritis	0,3
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	4,3
	Acné ^g	1,5
	Prurito	0,5
	Eritema	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	8,6
	Inflamación de articulaciones	0,3
	Tendinitis	-
	Dolor musculoesquelético	0,8
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	0,5
	Fatiga	3,1
	Pirexia	2,3

Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,8
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,0
	Aumento del colesterol en sangre	1,0
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,3
	Aumento de las enzimas hepáticas	-
	Aumento de la creatinina en sangre	-
	Aumento de transaminasas	-
	Prueba de función hepática anormal	-
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,8
	Contractura muscular	0,3

Abreviaturas: RAM = reacción adversa al medicamento; CPNM = cáncer de piel no melanoma; TP = término preferido; UC = colitis ulcerativa.

- Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 (excluyendo el Estudio A3921133).
- La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.
- Las reacciones adversas al medicamento solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.
- CPNM identificado como RAM en 2013; CPNM no es un TP: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP de cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de piel.
- Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.
- Tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana).
- Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.
- No se observó ningún evento.

Infecciones Generales

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21,1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15,2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35,9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39,8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24,2% para placebo.

En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la tasa de incidencia general de infección fue 65,7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47,9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16,8% de los pacientes.

Infecciones Graves

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (1,35 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) y en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (0,64 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ® en pacientes con colitis ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zóster que aquella observada en otras poblaciones. Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con artritis reumatoide (AR) que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fue de 0,00 (0,00, 2,22) y 1,98 (0,05, 11,04) pacientes con eventos por 100 pacientes-año; el IR (IC del 95%) para TVP fue de 0,00 (0,00, 2,22) y 1,99 (0,05, 11,07) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completados y el estudio abierto de extensión a largo plazo en curso, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,05 (0,00, 0,28) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos de colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos de colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis reumatoide

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces el LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, tal como la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI), se observaron aumentos de la ALT >3 veces el LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >3 veces el LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs de base (0 a 3 meses) (Estudios II-V), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,50% y 0,31% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados de artritis reumatoide se resumen a continuación:

- Aumento promedio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12, y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento promedio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Para artritis reumatoide, los cocientes promedio de colesterol LDL/colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar la IPP/inserto al presente concepto.

3.1.9.8 ESOMEPRAZOL 20 mg

Expediente : 19991569
Radicado : 20241208836

Fecha : 16/08/2024
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S

Composición: Cada tableta contiene esomeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (esofagitis por reflujo erosivo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico), en úlcera péptica y duodenal y en combinación para erradicar el *Helicobacter pylori* (cicatrización de la úlcera duodenal ocasionada por el *Helicobacter pylori*, prevención de las recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*).

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, contraindicaciones, allegado mediante Radicado No. 20241208836, para el principio activo esomeprazol 20 mg tabletas, principio activo tofacitinib, en la indicación *“Reflujo gastroesofágico (esofagitis por reflujo erosivo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico), en úlcera péptica y duodenal y en combinación para erradicar el Helicobacter pylori (cicatrización de la úlcera duodenal ocasionada por el Helicobacter pylori, prevención de las recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con Helicobacter pylori)”*.

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

Composición: Cada tableta contiene esomeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (esofagitis por reflujo erosivo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico), en úlcera péptica y duodenal y en combinación para erradicar el

150

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Helicobacter pylori (cicatrización de la úlcera duodenal ocasionada por el *Helicobacter pylori*, prevención de las recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*).

Nueva dosificación:

Adultos

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo

40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.

- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas
20 mg una vez al día.

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día. Puede emplearse un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. En pacientes tratados con AINE con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control posterior de los síntomas empleando un régimen a demanda.

*En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y*

- Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y - Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*.
20 mg de Esomeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.

Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE

- Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE

La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas.

- Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo
20 mg una vez al día.

Tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa

40 mg una vez al día durante 4 semanas tras la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida de forma intravenosa.

Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison

La dosis inicial recomendada es de 40 mg de Esomeprazol dos veces al día. Posteriormente, la dosis debería ajustarse para cada paciente y continuarse el tratamiento mientras esté clínicamente indicado. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes pueden controlarse con dosis de 80 a 160 mg de esomeprazol al día. En caso de tener que administrar más de 80 mg diarios, la dosis debería dividirse y administrarse dos veces al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave, dichos pacientes deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de Esomeprazol.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Adolescentes desde 12 años de edad

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo

40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.

- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas

20 mg una vez al día.

- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras 4 semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando 20 mg una vez al día.

Tratamiento de úlcera duodenal producida por Helicobacter pylori

Al seleccionar la terapia de combinación adecuada, deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales nacionales, regionales y locales con respecto a la resistencia bacteriana, la duración del tratamiento (comúnmente 7 días, pudiendo alargarse en ocasiones hasta 14 días), y el uso apropiado de agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La recomendación posológica es:

Peso	Posología
30-40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal, administrados todos juntos dos veces al día durante una semana.
>40 kg	Combinación con dos antibióticos: Esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg, administrados todos juntos dos veces al día durante una semana.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula.

Esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con nelfinavir.

Nuevas precauciones y advertencias:

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Utilización a largo plazo

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular.

Tratamiento a demanda

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida.

Infecciones gastrointestinales

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

Absorción de la vitamina B12

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean la secreción de ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. En el tratamiento a largo plazo, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12.

Hipomagnesemia

Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y podrían pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del IBP. En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Riesgo de fractura

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir tratamiento de acuerdo con las guías clínicas en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy poco frecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con esomeprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones. Combinación con otros medicamentos No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol con atazanavir (ver sección Interacciones). Si se considera que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg

con 100 mg de ritonavir. No se debe exceder la dosis de 20 mg de esomeprazol. Esomeprazol es un inhibidor del CYP2C19. Al iniciar o terminar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través del CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver sección Interacciones). La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel. Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol (Ver sección Interacciones). Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) En casos muy raros, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) asociadas al tratamiento con esomeprazol, tales como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales.

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de la reacción cutánea grave EM/SSJ/NET/DRESS, y deben consultar con su médico inmediatamente si observan cualquier signo o síntoma relacionado.

Ante signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, se debe suspender de inmediato el tratamiento con esomeprazol, y se debe proporcionar atención médica adicional y vigilancia estrecha, según sea necesario.

El tratamiento no debe ser administrado nuevamente en pacientes con EM/SSJ/NET/DRESS.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con esomeprazol se debe interrumpir durante al menos 5 días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Interacciones

Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos

Inhibidores de la Proteasa

Se ha notificado que el omeprazol interacciona con algunos inhibidores de las proteasas. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones observadas no son siempre conocidas. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción de los inhibidores de las proteasas. Otros mecanismos de interacción posibles son vía la inhibición del CYP 2C19. Para el atazanavir y el nelfinavir, se ha comunicado una disminución de los niveles plasmáticos cuando se administran

junto con omeprazol, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante. La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día) con 300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir a voluntarios sanos dio como resultado una reducción substancial en la exposición a atazanavir (un descenso del 75% aproximadamente en la AUC, Cmax y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La co-administración de omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente un 30% en la exposición a atazanavir en comparación con la exposición observada con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día sin omeprazol 20 mg una vez al día. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) redujo el AUC, Cmax y Cmin medias de nelfinavir en un 36-39% y disminuyó el AUC, Cmax y Cmin medias del metabolito farmacológicamente activo M8 en un 75-92%. Debido a los efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y atazanavir (ver sección Precauciones y Advertencias) y la administración concomitante de esomeprazol y nelfinavir está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

Para el saquinavir (con ritonavir concomitante), se han comunicado niveles plasmáticos aumentados (80100%) durante el tratamiento concomitante con omeprazol (40 mg una vez al día). El tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al darunavir (con ritonavir concomitante) y amprenavir (con ritonavir concomitante). El tratamiento con esomeprazol 20 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición al amprenavir (con y sin ritonavir concomitante). El tratamiento con omeprazol 40 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la exposición de lopinavir (con ritonavir concomitante).

Metotrexato

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con IBPs. Se debe considerar una retirada temporal de esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus

Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante con esomeprazol. Se debe realizar un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus, así como de la función renal (aclaramiento de creatinina), y si es necesario ajustar las dosis de tacrolimus.

Medicamentos con absorción pH-dependiente

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs, puede disminuir o aumentar la absorción de medicamentos con una absorción gástrica pH-dependiente. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir y la absorción de digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. En sujetos sanos, el tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina aumentó la biodisponibilidad de digoxina en un 10% (hasta un 30% en

dos de cada 10 sujetos). Rara vez se ha notificado de la toxicidad de la digoxina. Sin embargo, se prestará especial cuidado cuando se administre esomeprazol a dosis altas en pacientes de edad avanzada. Se reforzará la monitorización terapéutica de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda.

Diazepam

La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19.

Fenitoína

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg una vez al día) aumentó la C_{max} y la AUC_t del voriconazol (un sustrato de CYP2C19) en un 15% y 41%, respectivamente.

Cilostazol

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidor del CYP2C19. En un estudio cruzado el omeprazol, administrado a dosis de 40 mg en individuos sanos, aumentó la C_{max} y el AUC de cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos en un 29% y 69%, respectivamente.

Cisaprida

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t_{1/2}), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver también sección Precauciones y Advertencias).

Warfarina

En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento

concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. En tratamientos con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante con esomeprazol.

Clopidogrel

Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en el grupo de clopidogrel y en el de clopidogrel + la combinación (esomeprazol + ácido acetil salicílico).

En los estudios observacionales y clínicos se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en relación con los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante con clopidogrel.

Medicamentos investigados sin interacción clínicamente relevante

Amoxicilina y quinidina

Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.

Naproxeno o rofecoxib

Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inhiben el CYP2C19 y/o CYP3A4

Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4 puede hacer aumentar la exposición de esomeprazol en más del doble. El inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la AUC_T un 280%. Generalmente no es necesario ajustar la dosis en

ninguna de estas situaciones. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Medicamentos que inducen el CYP2C19 y/o CYP3A4

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) puede conducir a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos sobre embarazos expuestos con esomeprazol son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que esomeprazol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Lactancia

Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. No se dispone de información suficiente sobre los efectos de esomeprazol en recién nacidos/niños. Esomeprazol no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales con la mezcla racémica de omeprazol, administrada por vía oral no indican efectos en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de esomeprazol sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado reacciones adversas tales como mareos (poco frecuentes) y visión borrosa (raras) (ver sección Reacciones adversas) Si los pacientes notan alguno de estos efectos no deben conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas son algunas de las reacciones adversas que han sido notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos (y también desde el uso post-comercialización). Además, el perfil de seguridad es similar para las diferentes formulaciones, indicaciones de tratamiento, grupos de edad y poblaciones de pacientes. No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Tabla de reacciones adversas

En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, trombocitopenia
	Muy raras	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad ej. fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Edema periférico
	Raras	Hiponatremia
	Frecuencia no conocida	Hipomagnesemia (ver sección Precauciones y Advertencias); hipomagnesemia severa que puede tener correlación con hipocalcemia. Hipomagnesemia que también puede estar asociada a hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
	Raras	Agitación, confusión, depresión
	Muy raras	Agresividad, alucinaciones
Trastornos de sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, somnolencia
	Raras	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Raras	Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)
	Poco frecuentes	Sequedad de boca
	Raras	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia
	Muy raras	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con trastorno hepático previo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis, prurito, erupción, urticaria
	Raras	Alopecia, fotosensibilidad
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
	Frecuencia no conocida	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección Precauciones y Advertencias)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección Precauciones y Advertencias)
	Raras	Artralgia, mialgia
	Muy raras	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial; en algunos pacientes se ha notificado insuficiencia renal de forma concomitante.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar, aumento de la sudoración

Sobredosis

Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocaron ninguna reacción. No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en

cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte.

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

3.1.9.9 ZAVICEFTA®

Expediente : 20157002
Radicado : 20241208875
Fecha : 16/08/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada vial contiene ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2 g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir

Indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Tratamiento de pacientes adultos con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.
- Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento.

Tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1, allegado mediante radicado No. 20241208875
- Inserto versión CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1, allegado mediante radicado No. 20241208875

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241208875 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto versión CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1 e información para prescribir versión CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1, para el principio activo ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2 g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g, polvo estéril para reconstituir.

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

Nueva dosificación:

Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 mL / min)

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (IIAc) ^{a, b}	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b	5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b	7-14 días
Bacteriemia asociada, o que se sospeche que está asociada con las infecciones anteriores	La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de la infección IIAc: 5-14 días ITUc: 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días
Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	5-14 días

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta[®] intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m²

La dosis recomendada de Zavicefta[®] en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta[®] se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2. Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 mL / min / 1,73 m² *

Tipo de Infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima /avibactam ^d	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{a,b}					
O	6 meses a <18 años	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días
ITUe incluyendo pielonefritis ^b					ITUe ^c : 5-14 días
O	3 meses a <6 meses	40 mg/kg/ 10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	NAH/NAV: 7-14 días
NAH/NAV ^b					LTO: 5-14 días
O					
Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (LTO, por sus siglas en inglés) ^{a,b}					

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

^d Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤50 mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en el entorno de hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las guías locales/documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos (de 2 años a <18 años) con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3. Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

Grupo etario	CrCL (mL/min) ^a estimada	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{b,d}	Frecuencia	Tiempo de infusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6 a 15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCL calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

^d Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

Posología en pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 años con aclaramiento de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

Tabla 4 Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCLa estimada ≤ 50 mL/min/1,73 m²

Grupo etario ^d	CrCL estimada (mL/min/1,73 m ²)	Dosis de Ceftazidima/Avibactam ^{b,c}	Frecuencia	Tiempo de infusión
3 a < 6 meses	31 a 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a < 2 años		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	
3 a < 6 meses	16 a 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a < 2 años		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

^a Calculada utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

^c Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

^d Los pacientes pediátricos estudiados de 3 a 12 meses de edad nacieron a término (≥ 37 meses de gestación).

Posología en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCl) < 16 mL/min/1,73 m²

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos <2 años que tienen un CrCL <16 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimada, ya que, en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

167

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

Constitución y compatibilidad

Para instrucciones acerca de la reconstitución y dilución del producto antes de la administración ver sección Instrucciones de uso, eliminación y manejo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacteriales β -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente β -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes β -lactámicos.

Limitación de los datos clínicos

La administración de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones por gramnegativos aerobios (ver sección 5.1 para consultar las especies en las que se ha observado evidencia de eficacia clínica) en las que las opciones terapéuticas son limitadas, debería realizarse solamente después de consultar a un médico con experiencia adecuada en el manejo terapéutico de enfermedades infecciosas.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad con HAP/VAP se extrapola de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética- farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis asociada a agentes antibacterianos y la colitis pseudomembranosa han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam,

y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera adversa la función renal.

Microorganismos no susceptibles

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta® fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta®. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta® deben de ser investigados para esta posibilidad.

Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada en sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este total es el sodio combinado de avibactam sódico y el excipiente carbonato de sodio.

Nuevas reacciones adversas:

En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta®. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta® fueron la prueba de Coombs directa positiva, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y/o identificadas durante todos los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 de Zavicefta® (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas.

Tabla 5. Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Muy raro $< 1/10,000$	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis pseudomembranosa Colitis por <i>Clostridium difficile</i>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba de Coombs directa positiva ⁺	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica Síndrome de Kounis ⁺⁺
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		

Trastornos gastrointestinales		Vómito Náuseas Diarrea Dolor abdominal	Disgeusia		
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Gamma-glutamyltransferasa elevada Lactato deshidrogenasa sanguínea elevada			Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Urticaria Prurito Erupción maculopapular			Necrólisis epidérmica tóxica Angioedema Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios			Lesión renal aguda Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis en el lugar de infusión Flebitis en el sitio de infusión Pirexia				
* Ver sección 4.4.					
** Síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica.					

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos de 3 meses y mayores se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes con IIAC (de 3 años a menos

171

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de 3 meses a menos de 18 años) recibieron Zavicefta®. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con cIAI y ITUc.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1 y la información para prescribir CDSv9.0+10.0+12.0+13.0_06Jun2024_v1, allegados mediante Radicado No. 20241208875.

3.1.9.10 SOMESE® 0.25 MG TABLETAS

Expediente : 41586
Radicado : 20241208944
Fecha : 16/08/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta contiene triazolam 0,25 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Hipnótico.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDSv10.0_21Jun2022_v1, allegado mediante radicado No. 20241208944
- Inserto versión CDSv10.0_21Jun2022_v1, allegado mediante radicado No. 20241208944

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241208944 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto versión CDSv10.0_21Jun2022_v1 e información para prescribir versión CDSv10.0_21Jun2022_v1, para el principio activo triazolam 0,25 mg tableta.

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

Nueva dosificación:

Es importante personalizar la dosificación de las tabletas de triazolam a fin de obtener el máximo beneficio con sus efectos y para ayudar a evitar de manera significativa sus efectos adversos. La dosis recomendada para la mayoría de los adultos es de 0,25 mg antes de acostarse. Una dosis de 0,125 mg puede ser suficiente para pacientes seleccionados. La dosis de 0,5 mg deberá reservarse para aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a una dosis más baja.

Duración del tratamiento:

Triazolam debe usarse principalmente para el tratamiento ocasional a corto plazo del insomnio, generalmente durante un período máximo de 7 a 10 días.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no debe exceder las dos semanas. El proceso de retiro gradual se adaptará individualmente a cada paciente. El tratamiento durante más de dos semanas no debe realizarse sin una reevaluación de la condición del paciente. Cuando comienza el tratamiento, puede ser útil informar al paciente que será por un período de tiempo limitado, así como explicar exactamente cómo se debe reducir gradualmente la dosis.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de la aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad que podría causar la aparición de tales síntomas durante el período de retirada del tratamiento. Existe evidencia de que, en el caso de las benzodiazepinas de acción corta, los síntomas de abstinencia de drogas también pueden aparecer durante el intervalo de dosificación, especialmente en el caso de dosis altas.

En pacientes geriátricos y/o debilitados, el rango de la dosificación recomendada es 0,125 mg – 0,25 mg. La terapia deberá iniciarse a 0,125 mg en esta clase de pacientes. Tal como sucede con todas las medicaciones, deberá usarse la dosis efectiva más baja.

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de triazolam en personas menores de 18 años.

El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento; por lo tanto, se debe utilizar la duración y la dosis efectiva más bajas y la necesidad de un tratamiento continuo reevaluado con frecuencia.

La interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis del triazolam después del uso continuo pueden precipitar las reacciones de abstinencia, lo que puede ser mortal. Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, reduzca gradualmente hasta suspender triazolam o reduzca la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto, se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

Deberá tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con deterioro de la función hepática, insuficiencia pulmonar severa, o apnea durante el sueño. En pacientes con función respiratoria deteriorada, se han reportado de manera poco frecuente depresión respiratoria y apnea.

En pacientes de edad avanzada y/o debilitados, se recomienda iniciar el tratamiento con triazolam a la dosis de 0,125 mg a fin de disminuir la posibilidad de desarrollo de sobresedación, mareos, o deterioro de la coordinación. En otros adultos, la dosis recomendada es de 0,25 mg. Debido a que triazolam puede causar sedación (somnolencia, mareo, ataxia y/o incoordinación) y depresión del SNC, los pacientes, particularmente los pacientes ancianos, están en alto riesgo de sufrir caídas.

Deberá advertirse a los pacientes de abstenerse de tomar triazolam en circunstancias en donde no sea posible dormir una noche completa ni la eliminación del medicamento por el cuerpo antes de que necesiten estar nuevamente activos y funcionales, p.ej., un vuelo nocturno de menos de 7 a 8 horas, debido a que se han reportado episodios amnésicos en tales situaciones.

El potencial de dependencia es bajo si se utiliza triazolam a las dosis recomendadas y en tratamientos de corto plazo. Sin embargo, tal como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia se incrementa con el uso de dosis más altas y durante largos períodos de uso, y se incrementará aún más en pacientes que tengan antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

El abuso de drogas es un riesgo conocido de las benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados en consecuencia al recibir triazolam. Las benzodiazepinas pueden estar sujetas a desvío. Ha habido informes de muertes relacionadas con sobredosis cuando se abusa de las benzodiazepinas con otros depresores del SNC, incluidos los opioides, otras benzodiazepinas, alcohol y/o sustancias ilícitas. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar triazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y se debe aconsejar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuada del medicamento no utilizado para prevenir el desvío (p. ej., a través de amigos y familiares).

La interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis del triazolam después del uso continuo puede precipitar las reacciones de abstinencia, lo que puede ser mortal. Estos pueden variar desde disforia leve e insomnio hasta un síndrome importante que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. Los signos y síntomas de abstinencia agudos más graves, incluidas las reacciones potencialmente mortales, han incluido el delirium tremens, depresión, alucinaciones, manía, psicosis, convulsiones y riesgo de suicidio.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia, la interrupción repentina del tratamiento se acompaña de la aparición de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden incluir: dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, estrés, inquietud, confusión e irritabilidad. Los siguientes signos y síntomas pueden ocurrir en casos severos: desrealización, despersonalización, hiperacusia, hormigueo e hipoestesia en extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote: puede producirse un síndrome de transición al interrumpir la administración del tratamiento hipnótico, por lo que los síntomas que conducen al tratamiento con benzodiazepinas (insomnio) pueden reaparecer con mayor intensidad. Este síndrome puede estar acompañado de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Dado que el riesgo de fenómenos de abstinencia/rebote es mayor después de la abrupta retirada del tratamiento, se recomienda una discontinuación gradual de la sustancia farmacológica.

Tolerancia: después de un uso continuado durante varias semanas, puede desarrollarse una pérdida en la eficacia del efecto hipnótico de las benzodiazepinas.

Si bien las benzodiazepinas no son agentes depresogénicos, pueden estar asociados con depresión mental, la cual puede o no estar asociada con ideación suicida o intentos reales de suicidio. Esto ocurre de una manera muy poco frecuente e impredecible. Por lo tanto, triazolam deberá usarse con cautela y el tamaño de la prescripción deberá limitarse en aquellos pacientes con signos y síntomas de un desorden depresivo o con tendencias suicidas.

Tal como sucede con otras benzodiazepinas y medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central (SNC), se han reportado raramente con el uso de triazolam tres grupos de síntomas idiosincráticos, los cuales pueden superponerse: síntomas amnésicos (amnesia anterógrada con comportamiento apropiado o inapropiado); estados confusionales (desorientación, pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, y/o embotamiento de la conciencia); y un estado agitacional (inquietud, irritabilidad y excitación). Frecuentemente, otros factores pueden contribuir con dichas reacciones idiosincráticas; p.ej., ingesta concomitante de alcohol u otros medicamentos, privación del sueño, un estado premórbido anormal, etc.

Se han informado eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño como “conducir dormido” (es decir, conducir un automóvil sin estar completamente despierto luego de tomar un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) en pacientes que no están completamente despiertos después de tomar un sedante-hipnótico, incluido el triazolam. Estos y otros eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño se pueden presentar con los sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam, solo en dosis terapéuticas.

El uso de alcohol y otros depresores del SNC con sedantes-hipnóticos parece aumentar el riesgo de dichos comportamientos, al igual que el uso de sedantes-hipnóticos en dosis

que sobrepasan la máxima dosis recomendada. Debido al riesgo que corren el paciente y la comunidad, la suspensión del uso de los sedantes-hipnóticos se debe considerar como una opción firme en pacientes que informan dichos eventos.

Se ha informado de reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, incluidos pocos casos mortales de anafilaxia, en pacientes que reciben triazolam. Se ha informado de casos de angioedema que involucra la lengua, la glotis o la laringe en pacientes que han tomado la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam.

Nuevas reacciones adversas:

En estudios controlados con placebo realizados con triazolam, el efecto indeseable más problemático fue la sedación (sueño, somnolencia, mareos, ataxia, y/o falta de coordinación), la cual se consideró como una extensión de la actividad farmacológica del medicamento. Entre los eventos adversos encontrados con una menor frecuencia se incluyen los estados de confusión o el deterioro de la memoria, depresión del SNC, y trastornos visuales.

Además de los efectos antes mencionados, se han reportado otros eventos durante el uso clínico del triazolam en todo el mundo, incluyendo agresividad, caídas, insomnio transitorio después de la discontinuación del medicamento, alucinaciones, síncope y sonambulismo.

Aunque la frecuencia absoluta de efectos adversos con triazolam es baja, puede existir una relación con la cantidad de dosis. Los efectos secundarios de las benzodiacepinas que corresponden a extensiones de sus acciones farmacológicas, es decir, sueño, mareos, aturdimiento, o amnesia, son claramente dependientes de la dosis. No se ha establecido aún la relación de la dosis con el riesgo de desarrollar otras reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se informaron durante la vigilancia posterior a la comercialización:

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo edema angioneurótico, reacción anafilactoide, edema alérgico y choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos: Abuso de drogas, dependencia de drogas.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Síndrome de abstinencia de drogas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDSv10.0_21Jun2022_v1 y la información para prescribir versión CDSv10.0_21Jun2022_v1, allegado mediante Radicado No. 20241208944.

3.1.9.11 IMPLANON NXT 68 MG

Expediente : 19969493
Radicado : 20241209126
Fecha : 16/08/2024
Interesado : ORGANON

Composición: Cada implante contiene etonogestrel 68,00 mg

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones:
Anticonceptivo

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
- Inserto versión V072023, allegado mediante radicado No. 20241209126
- Información para prescribir versión V072023, allegado mediante radicado No. 20241209126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología y aprobación de inserto e información para prescribir versión V072023 revisados por última vez en Mayo de 2024, allegados mediante Radicado No. 20241209126, para el medicamento Implanon NXT 68 mg, principio activo etonogestrel, en la indicación: “*Anticonceptivo*”.

La Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / posología con la siguiente información:

Composición: Cada implante contiene etonogestrel 68,00 mg

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones:
Anticonceptivo.

Nueva dosificación

Debe descartarse el embarazo antes de la inserción de Implanon NXT. Se recomienda encarecidamente la participación de los profesionales de salud (HCPs, por las siglas en inglés para Healthcare Professionals) en una sesión de entrenamiento para familiarizarse

177

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con el uso del aplicador de Implanon NXT, y las técnicas para la inserción y extracción del implante de Implanon NXT, y cuando sea apropiado, solicitar supervisión antes de insertar o extraer el implante.

Antes de insertar el implante, lea y siga cuidadosamente las instrucciones para la inserción y extracción del implante en la Secciones “¿Cómo insertar Implanon NXT” y “¿Cómo se extraer Implanon NXT?”.

Póngase en contacto con la oficina local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980) para obtener más información.

Si no está seguro de los pasos necesarios para insertar y/o extraer Implanon NXT de manera segura, no intente realizar el procedimiento.

¿Cómo usar Implanon NXT?:

Implanon NXT es un anticonceptivo hormonal de larga acción. Se inserta subdérmicamente un solo implante, y puede dejarse en ese lugar durante tres años. Remover/extraer el implante a más tardar tres años después de la fecha de inserción. La usuaria debe ser informada que ella puede solicitar la extracción del implante en cualquier momento. Los profesionales de la salud pueden considerar un reemplazo más temprano del implante en mujeres con mayor peso. Después de la extracción del implante, la inserción inmediata de un nuevo implante resultará en protección anticonceptiva continua. Si la mujer no desea continuar usando Implanon NXT, pero quiere continuar evitando el embarazo, debe recomendarse otro método anticonceptivo.

La base para un uso y su subsecuente extracción exitosos del implante Implanon NXT, es una inserción subdérmica del implante realizada correcta y cuidadosamente, de acuerdo con las instrucciones.

Si el implante no se inserta de acuerdo con las instrucciones (ver Sección “¿Cómo insertar Implanon NXT?”), y en el día correcto (Ver “¿Cuándo insertar Implanon NXT?”), esto puede resultar en un embarazo no deseado. Un implante insertado más profundo que subdérmicamente (inserción profunda) puede no ser palpable y su localización y/o extracción puede ser difícil (ver secciones “¿Cómo extraer Implanon NXT y “Advertencias”)

Implanon NXT debe ser insertado subdérmicamente justo bajo la piel, en la cara interna superior del brazo no dominante. El sitio de inserción está superpuesto al músculo tríceps alrededor de 8-10 cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm (1.25-2 pulgadas) posterior al (bajo el) surco (hueco) entre los músculos bíceps y tríceps. Esta

localización intenta evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios yacen dentro y rodeando al surco. (Ver Figuras 2a y 2b).

Inmediatamente después de la inserción, debe verificarse la presencia del implante por palpación. En el caso de que el implante no pueda ser palpado, o cuando la presencia sea dudosa, (ver la sección “¿Cómo insertar Implanon NXT?”).

El empaque de Implanon NXT contiene una tarjeta para la usuaria destinada para la mujer que registra el número del lote del implante. Se solicita a los HCP que registren en esta tarjeta la fecha de inserción, el brazo de inserción, y el día previsto de extracción. El empaque también contiene etiquetas adhesivas que muestran el número de lote, destinadas para los expedientes (registros) de los HCPs.

¿Cuándo insertar Implanon NXT?:

IMPORTANTE: Descartar el embarazo antes de insertar el implante.

El momento de la inserción depende de la historia anticonceptiva reciente de la mujer, como sigue:

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales en el mes pasado:

El implante debe ser insertado entre el día 1 (primer día de sangrado menstrual) y el día 5 del ciclo menstrual, incluso si la mujer todavía presenta sangrado.

Si es insertado como se recomienda, no es necesaria anticoncepción de respaldo. Si hay una desviación del momento de inserción, debe aconsejarse a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha tenido relaciones sexuales, debe descartarse el embarazo.

Cambio de un método anticonceptivo a Implanon NXT

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (COC por las siglas en inglés para combined oral contraceptive), anillo vaginal o parche transdérmico):

El implante debe ser insertado preferiblemente el día después de la última tableta activa (la última tableta que contiene sustancias activas) del COC previo, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual libre de tabletas, o después de la última tableta placebo del COC previo. En caso de que se haya utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, el implante debe ser insertado preferiblemente el día de la extracción, a más tardar en la fecha en que se hubiera debido hacer la siguiente aplicación.

Si se inserta como se recomienda, no es necesaria anticoncepción de respaldo. Si hay una desviación del momento de inserción recomendado, debe aconsejarse a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse el embarazo.

Cambio de un método anticonceptivo con progestágeno solo (píldora, inyección, implante o dispositivo intrauterino [DIU] con solo progestágeno):

Como hay varios tipos de métodos con progestágeno solo, la inserción del implante debe realizarse de la siguiente manera:

- **Anticonceptivos inyectables:** Insertar el implante el día en que se debería aplicar la siguiente inyección.
- **Píldora de progestágeno solo:** Una mujer puede cambiar de la píldora de progestágeno solo a Implanon NXT en cualquier día del mes. El implante debe ser insertado dentro de las 24 horas después de haber tomado la última tableta.
- **Implante/Dispositivo intrauterino (DIU):** Insertar el implante el mismo día en que el implante previo DIU sea extraído.

Si se inserta como se recomienda, no es necesaria anticoncepción de respaldo. Si hay una desviación del momento de inserción recomendado, debe aconsejarse a la mujer que utilice un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ya ha tenido relaciones sexuales, debe descartarse el embarazo.

Después de un aborto programado

El implante se puede insertar inmediatamente después de un aborto programado.

- **Primer trimestre:** Si se inserta dentro de los 5 días siguientes, no es necesario un método anticonceptivo complementario.

- **Segundo trimestre:** Si se inserta el implante dentro de los 21 días siguientes, no es necesario un método anticonceptivo complementario.

Si se inserta después del momento de inserción recomendado, debe aconsejarse a la mujer que utilice un método de barrera durante 7 días después de la inserción. Si ya ha tenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de la inserción.

Post-parto

El implante se puede insertar inmediatamente después del parto, tanto en mujeres en periodo de lactancia, como en aquellas que no lo están, según una evaluación individual del beneficio/riesgo.

- Si el implante se insertó dentro de los 21 días siguientes al parto, no es necesario un método anticonceptivo complementario.
- Si el implante es insertado después de los 21 días tras el parto, debe aconsejarse a la mujer que utilice un método de barrera durante 7 días después de la inserción. Si ya ha tenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de la inserción.

¿Cómo insertar Implanon NXT?

La base para un uso y su subsecuente extracción exitosas de Implanon NXT, es una inserción subdérmica del implante realizada correcta y cuidadosamente en el brazo no dominante, de acuerdo con las instrucciones. Tanto el profesional de la salud como la mujer deben ser capaces de sentir el implante bajo la piel, después de su inserción.

El implante debe ser insertado subdérmicamente justo bajo la piel en la cara interna superior del brazo no dominante.

- Un implante insertado más profundamente que subdérmicamente (inserción profunda) puede no ser palpable y ser difícil su localización y/o extracción (ver secciones ¿Cómo extraer Implanon NXT? y “Advertencias”).
- Si el implante es insertado profundamente, puede ocurrir neural o vascular. Inserciones profundas o incorrectas se han asociado con parestesia (debido a daño neural) y migración del implante (debido a inserción intramuscular o fascial), y en casos raros, con inserción intravascular.

La inserción de Implanon NXT debe ser realizada bajo condiciones asépticas y solamente por un HCP calificado que esté familiarizado con el procedimiento. La inserción del implante debe ser realizada únicamente con el aplicador precargado.

Procedimiento de Inserción:

Con el fin de asegurar que el implante se inserta justo bajo la piel, el profesional de la salud debe estar posicionado para ver el avance de la aguja observando el aplicador por un lado y no por arriba del brazo. Desde esta vista lateral, tanto el sitio de inserción como el movimiento de la aguja bajo la piel pueden ser vistos claramente.

Para fines ilustrativos, las figuras representan el brazo Interno izquierdo.

- Pida a la mujer que se recueste sobre su espalda en la mesa de exploración con su brazo no dominante flexionado por el codo rotado externamente de tal manera que su mano quede por debajo de su cabeza (o lo mas cerca posible) (figura 1).



Figura 1

- Identifique el sitio de inserción, el cual se encuentra en la cara interna superior del brazo no dominante. El sitio de inserción está superpuesto al músculo tríceps a aproximadamente 8-10 cm (3-4 pulgadas) desde el epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm (1.25-2 pulgadas) posterior al (debajo) del surco (hueco) entre los músculos bíceps y tríceps. (Figuras 2a, 2b y 2c). Esta localización intenta evitar los grandes vasos sanguíneos y nervios que yacen dentro y rodeando el surco. Si no es posible insertar el implante en esta localización (por ejemplo, en mujeres con brazos delgados), debe insertarse lo más lejos posterior del surco como sea posible.
- Haga dos marcas con un marcador quirúrgico: Primero, marque el punto donde será insertado el implante, y segundo, marque un punto a 5 centímetros (2 pulgadas) proximal (hacia el hombro) a la primera marca (figura 2a y 2b). Esta segunda marca (marca guía) le servirá después como guía durante la inserción.

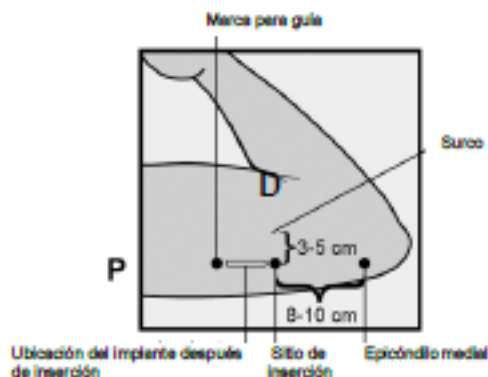


Figura 2a

P, proximal (hacia el hombro);
D, distal (hacia el codo)

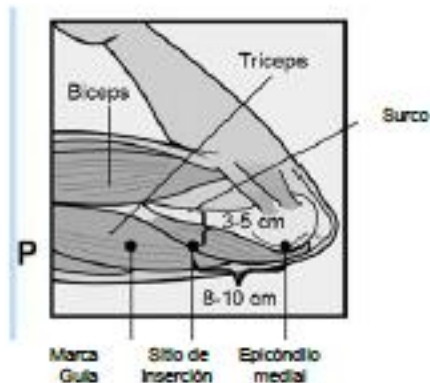


Figura 2b



Figura 2c

Sección transversal del brazo izquierdo superior, como visto desde el codo
Medial (lado interno del brazo)
Lateral (lado externo del brazo)

- Después de marcar el brazo, confirme que el sitio está en la localización correcta en la cara interna del brazo.
- Limpie la piel del sitio de inserción a la marca para guía con una solución antiséptica.
- Anestesia el área de inserción (por ejemplo, con un spray anestésico, o inyectando 2 mL de lidocaína al 1% justo bajo la piel a lo largo del túnel de inserción planeado).
- Retire de su blíster el aplicador estéril precargado desechable de Implanon NXT que porta el implante. Inspeccione visualmente antes de su uso en busca de daños de la integridad del embalaje (por ejemplo, rasgado, perforado, etc.). Si el empaque tiene algún daño visual que pueda comprometer la esterilidad, no use el aplicador.
- Sostenga el aplicador justo por arriba de la aguja en el área de superficie texturizada. Retire la tapa protectora transparente deslizando de forma horizontal en sentido de la flecha fuera de la aguja (figura 3). Si la tapa no se desliza fácilmente, no deberá utilizarse el aplicador. Usted debe ver el implante de color blanco mirando por la punta de la aguja. No toque el deslizador púrpura hasta que usted haya insertado completamente subdérmicamente, ya que hacerlo retraerá la aguja y liberará prematuramente el implante de su aplicador.

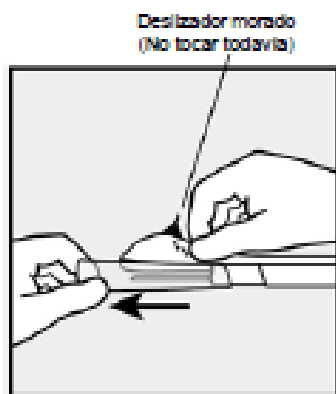
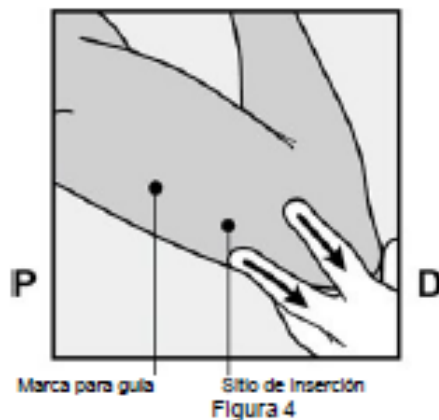
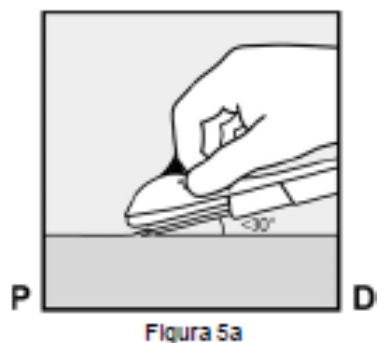


Figura 3

- Si el deslizador púrpura es liberado prematuramente, reinicie el procedimiento con un nuevo aplicador.
- Con su mano libre, estire la piel alrededor del sitio de inserción hacia el codo (figura 4).



- El implante debe estar insertado subdérmicamente justo bajo la piel (ver Sección 4.4.1 "Advertencias"). Para ayudar a asegurar que el implante sea insertado justo bajo la piel, usted debe posicionarse de tal forma que pueda ver el avance de la aguja, viendo el aplicador desde un lado y no por arriba del brazo. Desde una vista lateral, usted podrá ver claramente el sitio de inserción y el movimiento de la aguja justo bajo de la piel (Ver Figura 6).
- Puncione la piel con la punta de la aguja ligeramente angulada a menos de 30° (figura 5a)



- Inserte la aguja hasta que el bisel (abertura sesgada de la punta) esté justo bajo la piel (y no más allá) (Figura 5b). Si usted insertó la aguja más profundamente que el bisel, retire la aguja hasta que quede solamente el bisel bajo la piel.
- Baje el aplicador hasta una posición casi horizontal. Para facilitar la inserción subdérmica, levante la piel con la aguja mientras desliza la aguja en toda su

extensión (Figura 6). Usted puede sentir una ligera resistencia, pero no ejerza fuerza excesiva. Si la aguja no es insertada en toda su longitud, el implante no será insertado adecuadamente.

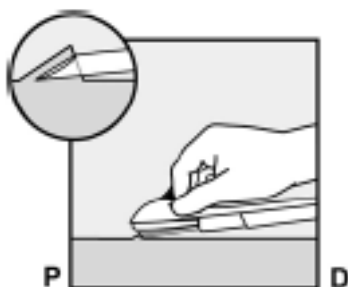


Figura 5b

Si la punta de la aguja sale de la piel antes de que la inserción de la aguja sea completa, deberá retirar la aguja y reajustar la posición subdérmica antes de completar el procedimiento de inserción.

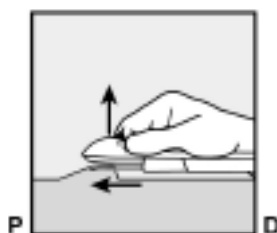


Figura 6

- Mantenga el aplicador en la misma posición con la aguja insertada en toda su longitud (Figura 7). Si es necesario, usted puede usar su mano libre para estabilizar el aplicador.



Figura 7

- Libere el deslizador púrpura empujándolo ligeramente hacia abajo (Figura 8a). Mueva el deslizador completamente hacia atrás hasta que se detenga. No mueva () el aplicador mientras está moviendo el deslizador púrpura (figura 8b). El implante está ahora en su posición subdérmica final y la aguja está asegurada dentro del cuerpo del aplicador. El aplicador ahora puede ser removido (Figura 8c).



Figura 8a

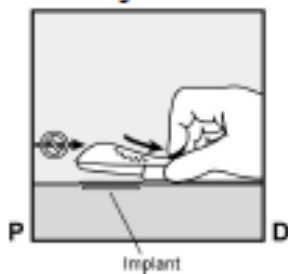


Figura 8b

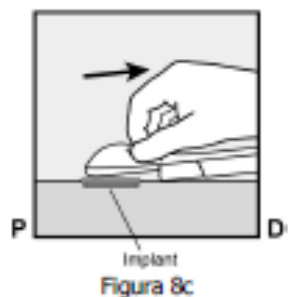


Figura 8c

Si el aplicador no se mantiene en la misma posición durante este procedimiento o si el deslizador púrpura no se mueve completamente hacia atrás hasta que se detenga, el implante no será insertado adecuadamente y puede asomarse por el sitio de inserción.

Si el Implante se asoma por el sitio de Inserción, retire el Implante y realice un nuevo procedimiento en el mismo sitio de Inserción, utilizando un nuevo aplicador. **No empuje el Implante sobresaliente de regreso en la Incisión.**

- Aplique un pequeño vendaje adhesivo sobre el sitio de Inserción.
- **Verifique siempre la presencia del Implante en el brazo de la mujer inmediatamente después de la Inserción** mediante palpación. Al palpar ambos extremos del Implante, usted debe ser capaz de confirmar la presencia de la varilla de 4 cm. (figura 9). Vea adelante en la sección "Si la varilla no es palpable después de la Inserción".



Figura 9

- Solicite a la mujer que palpe el Implante.
- Aplique gasa estéril con un vendaje compresivo para minimizar la formación de equimosis. La mujer puede retirar el vendaje compresivo en 24 horas, y el pequeño vendaje adhesivo sobre el sitio de Inserción después de 3-5 días.
- Llene la tarjeta de la usuaria y désele a la mujer para que la guarde. También llene las etiquetas adhesivas y péguelas en el expediente (historia) médica de la mujer.
- El aplicador debe utilizarse una sola vez y debe desecharse de forma adecuada, de acuerdo con la regulación local para el manejo de desechos biológicos peligrosos.

Si la varilla no es palpable después de la Inserción:

Si usted no puede palpar el Implante, o duda de su presencia, puede ser que el Implante no haya sido Insertado o que no haya sido Insertado profundamente:

- Verifique el aplicador. La aguja debe estar completamente retraída y debe ser visible solamente la punta púrpura del obturador.
 1. Use otros métodos para confirmar la presencia del Implante. Dada la naturaleza radio opaca del Implante, métodos adecuados para su localización son: radiografía bidimensional y tomografía computarizada por rayos X (CT scan). Puede utilizarse ultrasonido (US) con un transductor de arreglo lineal de alta frecuencia (10 MHz o mayor), o Imagen de resonancia magnética (MRI, por las siglas en Inglés para Magnetic Resonance Image). En caso de que estos métodos de Imagen fallen, se aconseja verificar la presencia del Implante midiendo el nivel de etonogestrel en una muestra de sangre de la mujer. En este caso, la subsidiaria local de Organon le brindará el protocolo apropiado. **Hasta que usted haya verificado la presencia del Implante, la mujer debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal.**
- Los Implantes Insertados profundamente deben ser localizados y extraídos tan pronto como sea posible para evitar una potencial migración a distancia (ver sección 4.4.1 "Advertencias").

¿Cómo extraer Implanon NXT?:

La extracción del implante debe realizarse solamente bajo condiciones asépticas por un profesional que esté familiarizado con la técnica de extracción. Si usted no está

familiarizado con la técnica de extracción, contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980) para obtener más información.

Antes de iniciar el procedimiento de extracción, el/la HCP debe evaluar la localización del implante. Verifique la localización exacta del implante en el brazo mediante palpación.

Si el implante no es palpable, consulte la tarjeta de la usuaria o el expediente médico para verificar el brazo que contiene el implante. Si el implante no puede ser palpado, puede estar localizado profundamente o haber migrado. Considere que puede estar cerca a vasos y nervios. La extracción de implantes no palpables solamente debe ser realizada por un profesional de la salud con experiencia en la extracción de implantes insertados profundamente y familiarizado con la localización de implantes y la anatomía del brazo. Contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980) para obtener más información.

Ver más adelante la sección sobre “Localización y extracción de un implante no palpable” si no puede palpase el implante.

Procedimiento para extraer un implante que es palpable.

Con fines ilustrativos, las figuras muestran la cara interna del brazo izquierdo.

- Pida a la mujer que se recueste sobre su espalda sobre la mesa de exploración. El brazo debe estar en una posición con el codo flexionado y la mano por debajo de la cabeza (o tan cerca como sea posible) (consulte la Figura 1).
- Localice el implante por palpación. Empuje hacia abajo el extremo del implante más cercano al hombro (Figura 10) para estabilizarlo; debe aparecer una protuberancia, indicando la punta del implante que está más cerca del codo. Si la punta no aparece, la extracción del implante puede presentar un mayor reto y debe ser realizado por profesionales experimentados con el retiro de implantes más profundos. Contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980) para obtener más información.
- Marque el extremo distal (extremo más cercano al codo), por ejemplo con un marcador quirúrgico.

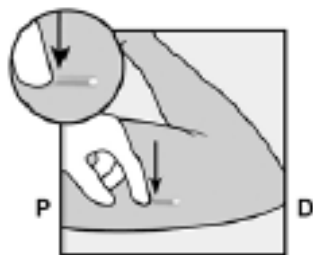


Figura 10

P, proximal (hacia el hombro);
D, distal (hacia el codo)

- Limpie el sitio con una solución antiséptica.
- Anestesia el sitio, por ejemplo, con 0.5 a 1.0 mL de lidocaína al 1% en donde se hará la incisión (figura 11). Asegúrese de inyectar el anestésico local **bajo** el implante para mantener el implante cerca de la superficie de la piel. La inyección de anestésico local sobre el implante puede dificultar su extracción.

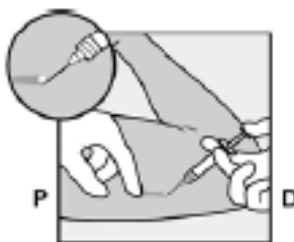


Figura 11

- Empuje hacia abajo el extremo del implante más cercano al hombro (figura 12), para estabilizarlo a lo largo del procedimiento. Comenzando sobre la punta del implante más cercano al codo, haga una incisión longitudinal (paralela al implante) de 2mm hacia el codo. Tenga cuidado de no cortar la punta del implante.

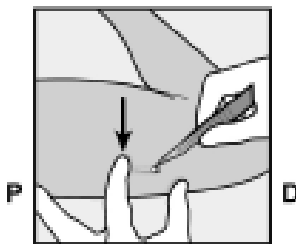


Figura 12

- La punta del implante debe salir por la incisión. Si no lo hace, empuje suavemente el implante hacia la incisión hasta que la punta sea visible. Sujete el implante con pinzas y si es posible, retire el implante (figura 13). Si es necesario, retire suavemente el tejido adherente de la punta del implante mediante una disección roma. Si la punta del implante no está expuesta después de la disección roma, haga una incisión en la vaina del tejido y después retire el implante con las pinzas (Figuras 14 y 15).

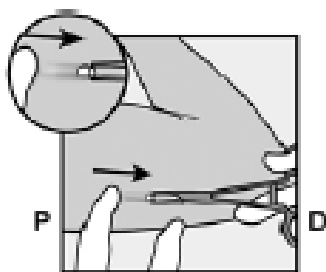


Figura 13

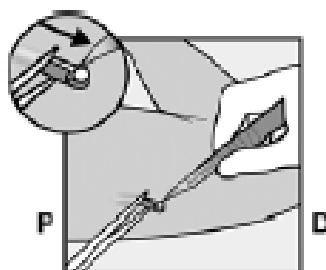


Figura 14

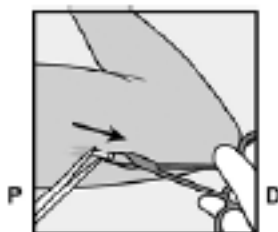


Figura 15

Si la punta del implante no se vuelve visible en la incisión, inserte una pinza (preferiblemente pinzas de mosquito curvas, con las puntas apuntando hacia arriba) de forma superficial en la incisión (figura 16). Sujete suavemente el implante y entonces voltee la pinza con su otra mano (figura 17). Con un segundo par de pinzas disèque cuidadosamente el tejido alrededor del implante y sujete el implante (figura 18). El implante puede ser entonces extraído. Si el implante no puede ser sujetado, suspenda el procedimiento y refiera a la mujer con un profesional de la salud con experiencia en extracciones complejas o contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980).

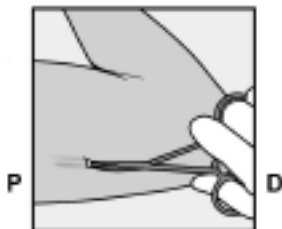


Figura 16



Figura 17

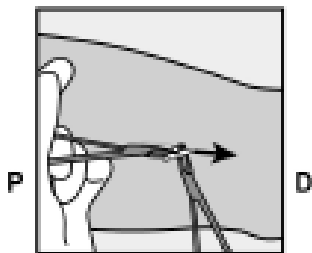


Figura 18

- Confirme que el implante completo, el cual es de 4 cm de largo, ha sido retirado midiendo su longitud. Ha habido reportes de implantes rotos mientras están en el brazo de la mujer. En algunos casos, se ha reportado una extracción difícil del implante roto. Si se retira un implante parcial (menos de 4 cm), debe retirarse la parte restante siguiendo las instrucciones en la sección 4.2.4. "¿Cómo remover Implanon NXT?".
- Si la mujer quisiera continuar usando Implanon NXT, puede insertarse inmediatamente un nuevo implante después de que se ha extraído el implante viejo, utilizando la misma incisión, siempre y cuando el sitio esté en la ubicación correcta. (Vea la sección 4.2.5. "cómo reemplazar Implanon NXT").
- Después de extraer el implante, cierre la incisión con un vendaje de heridas adhesivo estéril.
- Aplique gasa estéril con un vendaje compresivo para minimizar la formación de equimosis. La mujer puede retirar el vendaje compresivo después de 24 horas y el cierre adhesivo de la herida después de 3 - 5 días.

Localización y extracción de un implante no palpable

Ha habido reportes ocasionales de migración del implante; usualmente esto involucra un pequeño movimiento con relación a la posición original (véase también la sección "Advertencias"), pero puede llevar a que el implante no sea palpable en la localización en la que fue insertado. Un implante que ha sido insertado profundamente o a migrado puede no ser palpable y, por lo tanto, pueden requerirse procedimientos de imagen, como se describe más adelante para localizarlo.

Un implante no palpable debe ser localizado siempre antes de intentar su extracción. Dada la naturaleza radiopaca del implante, métodos adecuados para localizarlo incluyen la radiografía bidimensional y la radiografía por tomografía computarizada (CT). Puede utilizarse ultrasonido (US) con un transductor de arreglo lineal de alta frecuencia (10 MHz o mayor), o imagen de resonancia magnética (MRI). Una vez que el implante ha sido localizado en el brazo, debe ser removido por un profesional de la salud con experiencia en la extracción de implantes insertados profundamente y familiarizado con la anatomía del brazo. Debe considerarse el uso de guía con ultrasonido durante la extracción.

Si el implante no puede ser encontrado en el brazo después de intentos de localización exhaustivos, considere el uso de técnicas de imagen en el pecho, ya que se han reportado eventos raros de migración a la vasculatura pulmonar. Si el implante se localiza en el pecho, pueden ser necesarios procedimientos quirúrgicos o endovasculares para retirarlo; se debe consultar a profesionales de salud familiarizados con la anatomía del tórax.

Si en cualquier momento estos métodos de imagen fallan en localizar el implante, puede verificarse la presencia del implante mediante la determinación del nivel sanguíneo de etonogestrel. Por favor contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980).

Si el implante migra dentro del brazo, la extracción puede requerir un procedimiento quirúrgico menor con una incisión más grande o un procedimiento quirúrgico en un quirófano. La extracción de implantes insertados profundamente debe ser realizada con precaución con la finalidad de ayudar a prevenir daño a las estructuras neurales o vasculares más profundas en el brazo. Implantes no palpables e insertados profundamente deben ser extraídos por profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del brazo y la extracción de implantes insertados profundamente.

Se desalienta estrictamente la cirugía exploratoria sin conocimiento de la localización exacta del implante.

Por favor contacte a la subsidiaria local de Organon (dpoc.colombia@organon.com, teléfono 571-6017432980) para guía adicional.

¿Cómo reemplazar Implanon NXT?:

Puede realizarse un reemplazo inmediato después de la extracción del implante previo y es similar al procedimiento de inserción descrito en la sección “¿Cómo insertar Implanon NXT?”.

El nuevo implante puede ser insertado en el mismo brazo, y a través de la misma incisión desde de la cual se retiró el implante previo, siempre y cuando el sitio esté en el lugar correcto, es decir, de 8-10 cm desde el epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm posterior al (debajo del) surco (Ver sección “¿Cómo insertar Implanon NXT?”). Si se va a usar la misma incisión para insertar un nuevo implante, anestesia el sitio de inserción (por ej. con 2 mL de lidocaína al 1%) aplicados justo bajo la piel, comenzando en la incisión de retiro a lo largo del “canal de inserción”, y siga los subsecuentes en las instrucciones de inserción.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos de progestágeno solo no deben ser utilizados en presencia de cualquiera de las condiciones listadas a continuación. Si alguna de las condiciones aparece por primera vez durante el uso de Implanon NXT, el producto debe suspenderse inmediatamente.

- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Presencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a esteroides sexuales.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave siempre y cuando los valores de funcionamiento hepático no hayan regresado a la normalidad.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de Implanon NXT.

Precauciones y Advertencias

Advertencias

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo mencionados a continuación está presente, deben evaluarse los beneficios del uso del progestágeno frente a los posibles riesgos para cada mujer individual y discutidos con ella antes de que la mujer decida iniciar con Implanon NXT. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones, la mujer debe contactar a su HCP. El/la HCP debe entonces decidir si se discontinúa el uso de Implanon NXT.

Carcinoma de la mama

El riesgo de cáncer de mama incrementa en general con el incremento de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales (OCS, por las siglas en inglés para oral contraceptives) combinados, el riesgo de un diagnóstico cáncer de mama incrementa ligeramente. Este incremento en el riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años después de la discontinuación del uso del OC y no se relaciona con la duración de uso, sino con la edad de la mujer cuando usa el OC. Se ha calculado que el número esperado de casos diagnosticados por 10 ,000 mujeres que utilizan OCS combinados (hasta 10 años después de suspenderlos) con relación a las que nunca han sido usuarias durante el mismo período para los grupos de edad respectivos es: 4.5/4 (16-19 años), 17.5/16 (20- 24 años), 48.7/44 (25-29 años), 110/100 (30-34 años), 180/160 (35-39 años) y 260/230 (40-44 años). El riesgo en usuarias de métodos anticonceptivos, que solamente contienen progestágenos, es posiblemente de magnitud similar al asociado con OCS combinados. Sin embargo, para estos métodos, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama alguna vez en la vida, el incremento en el riesgo asociado con OCS es

bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de OCS tienden a ser menos avanzados que en aquellas que no han utilizado OCS. El incremento en el riesgo observado en usuarias de OC puede deberse a un diagnóstico más temprano, efectos biológicos del OC o una combinación de ambos.

Hepatopatía

Cuando ocurran trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer debe ser referida a un especialista para examen y consejo médico.

Eventos vasculares trombóticos y otros

Investigaciones epidemiológicas han asociado el uso de OCS combinados con un incremento en la incidencia de tromboembolismo venoso (VTE [por las siglas en inglés para venous thromboembolism], trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Aunque se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para etonogestrel (el metabolito biológicamente activo de desogestrel) utilizado como un anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, debe removerse el implante en caso de confirmarse una trombosis. También debe considerarse el retiro del implante en caso de inmovilización de largo plazo debida a cirugía o enfermedad. Aunque Implanon NXT es un anticonceptivo de progestágeno solo, se recomienda evaluar los factores de riesgo que se sabe incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial. Debe concientizarse a las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos de la posibilidad de una recurrencia.

Ha habido reportes post comercialización de eventos tromboembólicos venosos y arteriales graves, incluyendo casos de embolia pulmonar (algunas veces fatales), trombosis venosa profunda, infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares, en mujeres que utilizaban implantes de etonogestrel. Implanon NXT debe ser retirado en el caso de una trombosis.

Presión sanguínea elevada

Si se desarrolla hipertensión sostenida durante el uso de Implanon NXT, o si un incremento importante en la presión arterial no responde adecuadamente a tratamiento antihipertensivo, Implanon NXT® debe ser removido.

Efectos metabólicos en lípidos y carbohidratos

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de una necesidad de alterar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan anticonceptivos de progestágeno solo. Sin embargo, la mujer diabética debe ser observada cuidadosamente mientras esté utilizando anticonceptivos de progestágeno solo.

Las mujeres que están siendo tratadas por hiperlipidemia deben ser seguidas de cerca si ellas eligen utilizar Implanon NXT. Algunos progestágenos pueden elevar los niveles de ldl y pueden hacer que el control de la hiperlipidemia sea más difícil.

Cloasma

Puede ocurrir ocasionalmente cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con una tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras usan Implanon NXT.

Peso corporal

El efecto anticonceptivo de Implanon NXT se relaciona con los niveles plasmáticos de etonogestrel, los cuales están inversamente relacionados con el peso corporal y disminuye con el tiempo después de la inserción. La experiencia clínica en mujeres con mayor peso en el tercer año de uso es limitada. Por lo tanto, no puede excluirse que el efecto anticonceptivo en estas mujeres durante el tercer año de uso pueda ser inferior al observado en las mujeres de peso normal. En consecuencia, los prestadores de servicios de salud pueden considerar un reemplazo más temprano del implante en las mujeres de mayor peso.

Complicaciones de la inserción

Puede ocurrir expulsión especialmente si el implante no es insertado de acuerdo con las instrucciones provistas en la sección “¿cómo insertar Implanon NXT?”, o como consecuencia de una inflamación local.

Ha habido reportes de migración del implante dentro del brazo desde el sitio de inserción, lo que puede estar relacionado ya sea a una inserción profunda (ver también “¿cómo insertar Implanon NXT?”), o a fuerzas externas (por ejemplo, manipulación del implante o deportes de contacto). También ha habido reportes raros post comercialización de implantes localizados dentro de los vasos del brazo y en la arteria pulmonar, lo que puede relacionarse a inserciones profundas o inserción intravascular. En casos donde el implante ha migrado dentro del brazo desde el sitio de inserción, la localización puede ser más difícil y la extracción puede requerir un procedimiento quirúrgico menor con una incisión más grande o un procedimiento quirúrgico en un quirófano. En casos en que el implante ha migrado a la arteria pulmonar, pueden ser necesarios procedimientos endovasculares o quirúrgicos para el retiro (ver también la sección “¿cómo extraer Implanon NXT?”). Si en cualquier momento el implante no puede ser palpado, debe ser localizado y se recomienda removerlo. Si el implante no es extraído, la anticoncepción y el riesgo de efectos indeseables relacionados con progestágenos pueden continuar más allá del tiempo deseado por la mujer.

Quistes ováricos

197

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con todos los anticonceptivos hormonales de dosis baja, puede ocurrir desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo maduro puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Generalmente, estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. A menudo, son asintomáticos; en algunos casos se asocian con dolor abdominal leve. Rara vez requieren intervención quirúrgica.

Embarazos ectópicos

La protección con anticonceptivos tradicionales de progestágeno solo contra embarazos ectópicos no es tan buena como con los OCs combinados, lo que se ha asociado con la ocurrencia frecuente de ovulaciones durante el uso de estos métodos. A pesar del hecho de que Implanon NXT inhibirá consistentemente la ovulación, debe tenerse en cuenta un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial si la mujer tiene amenorrea o dolor abdominal.

Otras condiciones

Se han reportado las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de sydenham; herpes gestacional; pérdida auditiva relacionada con otosclerosis y angioedema (hereditario).

Trastornos psiquiátricos

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Examen /consulta médicos

Antes del inicio o reinicio de Implanon NXT, debe hacerse una historia clínica completa (incluyendo antecedentes médicos familiares) y descartarse el embarazo. Debe medirse la presión arterial y realizarse un examen físico, guiado por las contraindicaciones. Es recomendable que la mujer regrese para un chequeo médico tres meses después de la inserción de Implanon NXT. Durante este chequeo, debe medirse la presión arterial y debe indagarse después de cualquier pregunta, queja o la ocurrencia de efectos indeseables. La frecuencia y naturaleza de chequeos periódicos adicionales debe adaptarse a cada mujer individualmente, guiado por el juicio clínico. Debe advertirse a las mujeres que implanon NXT no protege contra VIH (sida) y otras enfermedades de transmisión sexual.

198

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reducción de la eficacia con medicamentos concomitantes:

La eficacia de Implanon NXT puede verse reducida cuando se usan medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel.

Cambios en el patrón de sangrado menstrual:

Durante el uso de Implanon NXT, es probable que las mujeres tengan cambios en su patrón de sangrado menstrual. Estos pueden incluir cambios en la frecuencia del sangrado (ausente, menos, más frecuente o continuo), intensidad (reducida o aumentada), o duración. Se reportó amenorrea en alrededor de 1 en 5 mujeres mientras que otra 1 en 5 mujeres reportó sangrado frecuente y/o prolongado. La dismenorrea tendió a mejorar con el uso de Implanon NXT. El patrón de sangrado experimentado durante los primeros tres meses predice ampliamente los patrones de sangrado futuros para muchas mujeres. Información, asesoría y el uso de un diario de sangrado pueden mejorar la aceptación de la mujer de un patrón de sangrado. La evaluación del sangrado vaginal debe realizarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para descartar patología ginecológica o embarazo.

Implante roto o doblado

Ha habido reportes de implantes rotos o doblados, lo cual puede relacionarse a fuerzas externas (p.ej., manipulación del implante o deportes de contacto) mientras se encuentran en el brazo de la mujer. También ha habido reportes de migración de un fragmento de un implante roto dentro del brazo. Con base en información in vitro, cuando el implante está roto o doblado, la tasa de liberación de etonogestrel puede incrementar ligeramente. No se espera que este cambio tenga efectos clínicamente significativos. Cuando se extraiga un implante, es importante extraerlo en su totalidad.

Interacciones**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nota: Se debe consultar la información de las medicaciones concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Efectos de otros medicamentos sobre Implanon NXT: Pueden producirse interacciones con medicamentos que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden producir un sangrado menstrual y/o fallo de la eficacia anticonceptiva.

Medidas a tomar: La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática

199

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

puede continuar durante unas 4 semanas. Las pacientes tratadas con medicamentos o plantas medicinales inductores de las enzimas hepáticas deben ser advertidas de que la eficacia de Implanon NXT puede verse reducida. No es necesaria la extracción del implante, pero se recomienda a las pacientes utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante todo el tratamiento con el fármaco concomitante y hasta 28 días después de su suspensión con el fin de obtener la máxima protección.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica (principalmente con anticonceptivos combinados, pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno sólo incluyendo Implanon NXT):

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales (disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales debido a la inducción enzimática), por ejemplo: Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y medicamentos para el tratamiento del VIH/VHC, tales como ritonavir, efavirenz, boceprevir, nevirapina y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales:

Cuando se de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de las progestinas, incluyendo etonogestrel. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Por lo tanto, debe consultarse la información relativa a las medicaciones concomitantes para el tratamiento del VIH/VHC para identificar las interacciones potenciales y las recomendaciones relacionadas con las mismas. En caso de duda, las pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales (inhibidores enzimáticos): La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de las progestinas, incluyendo etonogestrel.

Efectos de Implanon NXT sobre otros medicamentos: Los anticonceptivos hormonales pueden afectar el metabolismo de otros principios activos, por lo que las concentraciones

plasmáticas y tisulares del fármaco concomitante pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

Parámetros de laboratorio:

Los datos obtenidos con anticonceptivos orales combinados indican que los esteroides anticonceptivos pueden afectar a ciertos parámetros de laboratorio, como pueden ser parámetros bioquímicos hepáticos, del tiroides, de la función suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la Coagulación y la fibrinólisis. Estos cambios se mantienen en los rangos normales. Se desconoce hasta qué punto estos datos son también aplicables a los anticonceptivos con progestágeno sólo.

Información de seguridad de imágenes por resonancia magnética (IRM)

Implanon NXT es seguro para Resonancia Magnética (RM).

Embarazo y lactancia:

Implanon NXT no está indicado durante el embarazo. Si ocurre el embarazo durante el uso de Implanon NXT, el implante debe ser extraído. Los estudios en animales han mostrado que dosis muy altas de sustancias progestagénicas pueden causar masculinización en fetos hembras. Estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni incremento en el riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que utilizaron OCs antes del embarazo, ni efecto teratogénico cuando los OCs fueron utilizados de forma inadvertida durante el embarazo. Aunque esto probablemente aplica para todos los OCs, no está claro si también es el caso para Implanon NXT.

La información de farmacovigilancia con varios productos que contienen etonogestrel y desogestrel (el etonogestrel es un metabolito del desogestrel) no indica un incremento en el riesgo.

La información clínica indica que Implanon NXT no tiene influencia sobre la producción o la calidad (concentraciones de proteína, lactosa o grasa) de la leche materna. Sin embargo, pequeñas cantidades de etonogestrel son excretadas en la leche materna. Con base en una ingesta diaria promedio de leche de 150 mL/Kg, la dosis promedio diaria de etonogestrel en el lactante, calculada después de un mes de liberación de etonogestrel es aproximadamente 27ng/Kg/día. Esto corresponde a aproximadamente 2,2% de la dosis diaria materna ajustada al peso y a aproximadamente 0,2% de la dosis diaria materna absoluta estimada. Subsecuentemente, la concentración de etonogestrel en la leche disminuye con el tiempo durante el período de lactancia.

Hay información de largo plazo disponible de 38 niños, cuyas madres comenzaron a utilizar un implante durante la 4ta a 8va semana posparto. Ellos fueron amamantados por una

201

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

duración promedio de 14 meses y seguidos hasta los 36 meses de edad. La evaluación del crecimiento y el desarrollo físico y psicomotor no indicó diferencia alguna en comparación con los lactantes amamantados cuyas madres utilizaron un DIU (n=33). Sin embargo, debe seguirse cuidadosamente el desarrollo y el crecimiento de los niños. Con base en la información disponible, Implanon NXT puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas:

Basándonos en su perfil farmacodinámico, no se espera que Implanon NXT tenga un efecto detectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Reacciones adversas graves

Ver sección Precauciones y Advertencias

Otras posibles reacciones adversas

Durante el uso de Implanon NXT, es probable que las mujeres tengan cambios en su patrón de sangrado menstrual. Estos pueden incluir cambios en la frecuencia de sangrado (ausente, menor, más frecuente o continuo), intensidad (reducida o aumentada), o duración. Se reportó amenorrea en alrededor de 1 en 5 mujeres mientras otra 1 en 5 mujeres reportó sangrado frecuente y/o prolongado. Ocasionalmente, se ha reportado sangrado abundante. En estudios clínicos, los cambios en el sangrado fueron la razón más común para suspender el tratamiento (alrededor del 11%). La dismenorrea tendió a mejorar mientras con el uso de Implanon NXT. El patrón de sangrado experimentado durante los primeros tres meses es ampliamente predictivo de patrones de sangrado futuros para muchas mujeres.

En la tabla a continuación se han listado los efectos indeseables posiblemente reportados en estudios clínicos.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacción adversa en términos MedDRA ¹		
	Muy común > 1/10	Común < 1/10, ≥ 1/100	Poco común < 1/100, ≥ 1/1000
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal		Faringitis, rinitis, infección del tracto urinario
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Incremento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Labilidad afectiva, estado de ánimo deprimido, nerviosismo, disminución de la libido	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Migraña, somnia
Trastornos vasculares		Bochorno	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas, flatulencia	Vómitos, estreñimiento, diarrea

Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacción adversa en términos MedDRA ¹		
	Muy común > 1/10	Común < 1/10, ≥ 1/100	Poco común < 1/100, ≥ 1/1000
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia	Hipertriosis, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios			Disuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	Dolor mamario en la palpación, dolor mamario, menstruación irregular	Dismenorrea, quistes ováricos	Secreción genital, molesta vulvovaginal, galactorrea, aumento de tamaño de las mamas, prurito genital
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Dolor en el sitio del implante, reacción en el sitio del implante, fatiga, enfermedad tipo influenza, dolor	Pirexia, edema
Investigaciones	Aumento de peso	Disminución de peso	

¹ Se lista el término del MedDRA (versión 10.1) más apropiado para describir una determinada reacción adversa. En esta lista no hay sinónimos o condiciones relacionadas, pero también se deben tomarse en cuenta.

En un estudio clínico de Implanon NXT, en el que se pidió a los investigadores examinar el sitio del implante después de la inserción, se reportaron reacciones en el sitio del implante en el 8.6% de las mujeres. El eritema fue la complicación más frecuente en el sitio del implante, reportada durante y/o poco tiempo después de la inserción y ocurrió en 3.3% de las mujeres. Adicionalmente, se reportaron hematoma (3.0%), equimosis (2.0%), dolor (1.0%) e hinchazón (0.7%).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha observado en casos raros un incremento clínicamente relevante en la presión arterial. Además, se ha descrito hipertensión intracraneal idiopática. También se ha reportado seborrea. Pueden ocurrir reacciones anafilácticas, urticaria, angioedema, agravamiento del angioedema y/o agravamiento del angioedema hereditario.

La inserción o extracción del implante puede causar algunas reacciones vasovagales (por ejemplo: hipotensión, mareos o síncope), hematomas, irritación local leve, dolor o picazón. Puede ocurrir fibrosis en el sitio del implante, puede formarse una cicatriz o se puede desarrollar un absceso. Pueden ocurrir parestesia o eventos tipo parestesia. Se ha reportado la expulsión o migración del implante, incluyendo raramente a la pared torácica. En casos raros, se han encontrado implantes dentro de la vasculatura incluyendo la arteria pulmonar. Algunos casos de implantes encontrados dentro de la arteria pulmonar reportaron dolor torácico y/o trastornos respiratorios (como disnea, tos o hemoptisis); otros han sido reportados como asintomáticos (ver también la sección Precauciones y Advertencias).

Podría ser necesaria una intervención quirúrgica para extraer el implante.

En raras ocasiones, se han reportado embarazos ectópicos (ver sección Precauciones y Advertencias).

En mujeres que utilizan anticonceptivos (combinados orales), se han reportado varios efectos indeseables (graves). Estos incluyen trastornos tromboembólicos venosos, trastornos tromboembólicos arteriales, tumores dependientes de hormonas (ejm., tumores hepáticos, cáncer de mama) y cloasma, algunos de los cuales se discuten en más detalle en la sección Precauciones y Advertencias.

Sobredosis

Se debe remover siempre un implante antes de insertar uno nuevo. No existe información disponible relacionada con sobredosis con etonogestrel. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves por una sobredosis de anticonceptivos en general.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto e información para prescribir versión V072023 revisados por última vez en Mayo de 2024, allegados mediante Radicado No. 20241209126.

3.1.9.12 IBUPROFENO SUSPENSION

Expediente : 1985022
Radicado : 20241252294
Fecha : 30/09/2024
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Composición: Cada 1 mL de suspensión contiene 20 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:
Analgésico, Antipirético

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir CCDS000567 V.9, allegado mediante radicado No. 20241252294

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241252294 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, información para prescribir CCDS000567 V.9, para el principio activo ibuprofeno 20 mg suspensión oral en la indicación “Analgésico, Antipirético”.

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

Nueva dosificación:

Posología:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad:

Edad/Peso	Frecuencia	Dosis sola
-----------	------------	------------

205

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3-6 meses (~5-7 kg)	Hasta 3 veces al día	2,5 mL (50 mg)
6-12 meses (~7-10 kg)	3 veces al día	2,5 mL (50 mg)
1 a 2 años (~10-14,5 kg)	3 a 4 veces al día	2,5 mL (50 mg)
3-7 años (~14,5-25 kg)	3 a 4 veces al día	5 mL (100 mg)
8 a 12 años (~25-10 kg)	3 a 4 veces al día	10 mL (200 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio). No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

La suspensión está indicada en uso a corto plazo para el tratamiento de la pirexia en niños mayores de tres meses de edad. El ibuprofeno no se recomienda para niños que pesen menos de 5 kilogramos.

Vía de administración: Oral

Adultos mayores:

No se requiere ajuste especial de dosis. Debido al perfil de posibles efectos adversos se recomienda monitorear con especial cuidado a los adultos mayores.

Insuficiencia renal:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (para pacientes con insuficiencia renal grave, ver contraindicaciones).

Insuficiencia hepática:

No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver contraindicaciones).

Método de Administración

Para inicio más rápido de la acción la dosis debe administrarse con el estómago vacío. Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen ibuprofeno con alimentos.

Asegúrese de agitar muy bien el frasco antes de su utilización. Al ingerir la suspensión de ibuprofeno puede experimentarse una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias:

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted ha sufrido una apoplejía.

Riesgo potencial de hipercalemia, particularmente en pacientes con afecciones como diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de /os dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo, warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio).

No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento.

Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar. en caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido.

Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

La acidosis tubular renal y la hipopotasemia pueden ocurrir después de una sobredosis aguda y en pacientes que toman productos de ibuprofeno durante períodos prolongados a dosis altas (generalmente superiores a 4 semanas), incluidas dosis que exceden la dosis diaria recomendada.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento.

Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación.

Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes.

Como con otros AINEs, Ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas a la varicela. Cuando se administre ibuprofeno para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o hipersensible asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede conducir a un infarto de miocardio.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluyendo dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el uso de ibuprofeno. La mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro del primer mes. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden presentarse úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, algunas veces fatal, en particular en adultos mayores. Se reportaron casos de náusea, vómito, diarrea, flatulencias, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de

Crohn después de la administración. Con menos frecuencia, se observaron casos de gastritis.

Se puede experimentar una sensación temporal de ardor en la boca o en la garganta con ibuprofeno gránulos efervescentes y suspensión oral.

- **Hipersensibilidad**

Se reportaron casos de reacciones de hipersensibilidad después de recibir AINE. Entre estas reacciones se encuentran (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis, (b) reactividad del tracto respiratorio, incluida asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea o (c) trastornos cutáneos incluidos varios tipos de sarpullido, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, en casos muy raros, eritema multiforme y dermatosis vesiculares (incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

- **Infecciones e infestaciones**

Se describieron casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infección cutánea (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) que coinciden con el uso de AINE. Si se presentan signos de infección o empeoran durante el tratamiento con ibuprofeno, se recomienda al paciente consultar con un médico de forma inmediata.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones cutáneas graves y complicaciones de tejidos blandos durante infecciones de varicela.

- **Trastornos cardiovasculares**

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg/día) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

- **Hematológicos:**

Muy raros: trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros signos son: fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas parecidos a la gripe, agotamiento severo, sangrado y hematomas inexplicables.

Los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con ibuprofeno se presentan por frecuencia y clase de órganos y sistemas de MedDra. Se utilizan las siguientes clasificaciones de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar con base en los datos disponibles).

Las frecuencias se refieren al uso a corto plazo de dosis diarias de máximo 1200 mg de ibuprofeno, para las formas farmacéuticas orales:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Rinitis
	Rara	Meningitis aséptica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Rara	Reacción anafiláctica.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, ansiedad
	Rara	Depresión, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	Poco frecuente	Parestesia, somnolencia
	Rara	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual
	Rara	Neuropatía óptica tóxica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Alteración de la audición, tinnitus, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dispepsia, diarrea, náusea, vomito, dolor abdominal, flatulencias, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlceras bucales, perforación gastrointestinal
	Muy rara	Pancreatitis
	Desconocida	Colitis y enfermedad de Crohn

Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis, ictericia, función hepática anormal
	Muy rara	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Poco frecuente	Urticaria, prurito, púrpura, angioedema
	Muy rara	Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (incluido eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones bulosas síndrome de Stevens-Johnson, síndrome epidérmico tóxico y necrólisis epidérmica tóxica)
	Desconocida	Reacción al medicamento, con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción de fotosensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Desconocida	Disminución del apetito Hipopotasemia*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Nefrotoxicidad en diversas formas, por ejemplo, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
	Muy rara	Insuficiencia renal aguda
	Desconocida	Cólico ureteral, disuria, acidosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Rara	Edema
Trastornos cardíacos	Muy rara	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (ver Sección 4.4)
	Desconocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión

*Se han notificado casos de acidosis tubular renal e hipopotasemia en el contexto posterior a la comercialización, normalmente tras el uso prolongado del componente ibuprofeno a dosis superiores a las recomendadas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CCDS000567 V.9 allegado mediante Radicado No. 20241252294.

3.1.9.13 DESLORATADINA 5 MG TABLETAS

Expediente : 19994220
Radicado : 20241252306
Fecha : 30/09/2024
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene desloratadina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antihistamínico no sedante de dosis única diaria.

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241252306 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, para el principio activo desloratadina 5 mg tableta recubierta.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): un comprimido una vez al día, con o sin alimentos para el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica (incluida rinitis alérgica intermitente y persistente) y urticaria.

La rinitis alérgica intermitente (presencia de síntomas durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas) se deberá controlar según la evaluación de la historia de la enfermedad del paciente pudiéndose interrumpir el tratamiento después de la resolución de los síntomas, y reiniciarse si vuelven a aparecer.

En la rinitis alérgica persistente (presencia de síntomas durante 4 o más días a la semana y durante más de 4 semanas) se puede proponer a los pacientes el tratamiento continuado durante los periodos de exposición al alérgeno.

Nuevas precauciones y advertencias:

215

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Desloratadina comprimidos en niños menores de 12 años de edad.

En caso de insuficiencia renal severa, Desloratadina deberá utilizarse con precaución

Convulsiones:

Desloratadina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de crisis convulsivas y, principalmente en niños pequeños, que son más susceptibles de desarrollar nuevas crisis cuando están en tratamiento con desloratadina. Los profesionales sanitarios pueden considerar la suspensión de desloratadina en pacientes que experimenten una crisis durante el tratamiento.

Embarazo – Lactancia:

Desloratadina no fue teratogénica en estudios con animales. No se ha establecido la seguridad del medicamento durante el embarazo. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Desloratadina durante el embarazo.

La desloratadina se excreta en la leche materna, por lo que el empleo de Desloratadina no se recomienda en mujeres en periodo de lactancia

Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos en un intervalo de indicaciones que incluyen rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, a la dosis recomendada de 5 mg diarios, se notificaron reacciones adversas con desloratadina en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes, notificadas con una incidencia superior al grupo placebo, fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %). En un ensayo clínico con 578 pacientes adolescentes, de 12 a 17 años de edad, la reacción adversa más frecuente fue la cefalea; que se produjo en el 5,9 % de los pacientes tratados con desloratadina y en el 6,9 % de los pacientes que recibieron placebo. En la siguiente tabla se presentan otras reacciones adversas notificadas durante el periodo de postcomercialización.

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida: aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Muy rara: Alucinaciones Frecuencia no conocida: comportamiento anormal, agresión, estado de ánimo deprimido
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida: Sequedad del ojo
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara: Mareo, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas
Trastornos cardíacos	Muy rara: Taquicardia, palpitaciones Frecuencia no conocida: QT prolongado.

Trastornos gastrointestinales	Muy rara: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy rara: Elevaciones de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara: Mialgia
Trastornos generales	Muy rara: Reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angioedema, disnea, prurito, rash y urticaria)
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida: aumento de peso.

Población pediátrica

Otras reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos después de la comercialización, con una frecuencia no conocida, incluyeron QT prolongado, arritmia, bradicardia, comportamiento anormal y agresión.

Nuevas interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en ensayos clínicos con desloratadina comprimidos en los que se administraron conjuntamente eritromicina o ketoconazol.

En un ensayo de farmacología clínica, desloratadina tomada de forma concomitante con alcohol no potenció los efectos deteriorantes del alcohol sobre el comportamiento.

SOBREDOSIS:

En caso de producirse sobredosis, se deberán considerar las medidas habituales para eliminar el principio activo no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.

En base a un ensayo clínico con dosis múltiples, en el que se administraron hasta 45 mg de desloratadina (nueve veces la dosis clínica), no se observaron efectos clínicamente relevantes.

La desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si puede ser eliminada por diálisis peritoneal

En cuanto a la información para prescribir, la Sala le recuerda al interesado que la indicación aprobada es “Antihistamínico no sedante de dosis única diaria”. Por tanto, debe ajustar la información para prescribir.

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

3.1.9.14 RINVOQ® 30 MG

Expediente : 20224485
Radicado : 20241273887

217

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 23/10/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene upadacitinib base 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf). Rinvoq se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fames y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf). Rinvoq se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (espaax-nr)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína c-reactiva elevada (pcr) y/o imagen por resonancia magnética (rm), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos(aines) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf).

Espondilitis anquilosante (ea, espondiloartritis axial radiográfica)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf).

Colitis ulcerosa

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf).

Dermatitis atópica:

Rinvoq está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sean toleradas o estén contraindicadas.

- Limitaciones de uso: no se recomienda el uso de rinvoq en combinación con otros inhibidores de jak inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

218

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir CCDS Versión 19.0 Fecha de Revisión: Sep-2024, allegada mediante radicado No. 20241273887
- Inserto CCDS Versión 19.0 Fecha de Revisión: Sep-2024, allegado mediante radicado No. 20241273887

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241273887 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto CCDS Versión 19.0 Fecha de Revisión: Sep-2024 e información para prescribir CCDS Versión 19.0 Fecha de Revisión: Sep-2024, para el principio activo upadacitinib base 30 mg tableta de liberación prolongada.

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

Nueva dosificación:
Dosificación recomendada

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial
La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Dermatitis atópica
Pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesan al menos 40kg

La dosis recomendada de upadacitinib es 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasia maligna.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe considerar la dosis eficaz más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesen menos de 40 kg.

Niños menores de 12 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Terapias tópicas concomitantes

Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la Semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15mg o 30mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticoesteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $< 0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $< 1 \times 10^9$ células/L o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dL.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor.	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos.	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2683 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis diaria de RINVOQ 15 mg.

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Los datos en pacientes de 75 años de edad o más son limitados.

Colitis ulcerosa

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2.

No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^a tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 mL/min/1,73 m ²	

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Nuevas precauciones y advertencias:

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

De 65 años de edad y mayores;

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);

Pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. Ej. Neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

Infecciones serias

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis. Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis

oral/esofágica y criptococosis. Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

- Con infecciones crónicas o recurrentes
- Que han estado expuestos a tuberculosis
- Con antecedentes de infección grave u oportunista
- Que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o
- Con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento.

Tuberculosis:

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis.

Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto.

Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral:

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. Ej. Herpes zóster). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación:

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar y durante el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Neoplasias malignas:

El riesgo de malignidades, incluso linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma.

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). La mayor tasa de malignidad fue observada principalmente en pacientes de 65 años y mayores y pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron por un largo tiempo.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Se observaron malignidades en estudios clínicos de RINVOQ. Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma:

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, de sus siglas en inglés)

Se observaron mace en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. La tasa más alta de MACE se observó principalmente en pacientes de 65 años o más, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (como fumadores actuales o antiguos fumadores que han fumado durante largo tiempo).

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cuando esté evaluando continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan MACE.

Tromboembolismo venoso

Se observaron acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV, dependiente de la dosis, incluyendo TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna (ver también la sección advertencias y precauciones "acontecimientos adversos cardiovasculares

mayores" y "neoplasias malignas") upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de tev. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Si se presentan características clínicas de TVP/EP, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras fuentes poscomercialización.

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej. Pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINES], corticoesteroides u opioides). Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal.

Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Parámetros del laboratorio

Anomalías hematológicas: Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y una hemoglobina < 8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar, o

bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o una hemoglobina < 8 g/dL observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC < 1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC < 500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a < 8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la Tabla 1 (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Medicamentos inmunosupresores:

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMES biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Residuos de medicación en las heces

Se han notificado casos de residuos de medicamentos en las heces o en la producción diaria de una ostomía en pacientes que tomaban RINVOQ. La mayoría de los informes describieron afecciones gastrointestinales anatómicas (p. ej., ileostomía, colostomía, resección intestinal) o funcionales, con tiempos de tránsito gastrointestinal más cortos. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si observan repetidamente residuos del medicamento. Los pacientes deben ser monitorizados clínicamente y se debe considerar un tratamiento alternativo si la respuesta terapéutica es inadecuada.

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ de 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ de 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ de 15 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en el grupo RINVOQ de 15 mg y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 12 incluyeron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye herpes oral) y candidiasis oral.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) Incremento de Alanina transaminasa (ALT) Incremento de Aspartato transaminasa (AST) Incremento de Peso	

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.
** El herpes simple incluye el herpes oral

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ del 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las

infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, no se informaron casos activos de TB en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de TB activa para el grupo de RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia de malignidad a largo plazo excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC) fue del 0.8 por 100 pacientes-año para el grupo con RINVOQ de 15 mg en el programa de ensayos clínicos.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ de 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de trombosis venosa (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y no hubo eventos en el grupo

con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de eventos de trombosis venosa para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al

menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/l en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ de 15 mg como en el grupo con placebo.

Artritis psoriásica

Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años- paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

Espondiloartritis axial no radiográfica

Un total de 187 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 116.6 pacientes-año de exposición, de los cuales 35 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad

observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Espondilitis anquilosante

Un total de 596 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en los dos estudios clínicos, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición, de los cuales 228 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	22.6	25.4	16.5
Acné	9.6	15.1	2.2
Herpes simple**	4.1	8.4	1.7
Cefalea	5.6	6.3	4.3

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Tos	3.2	3.0	1.4
Foliculitis	2.1	3.2	1.1
Dolor abdominal ***	2.9	2.3	0.8
Nausea	2.7	2.6	0.6
Fiebre	1.7	2.1	1.0
Influenza (gripe)	2.1	1.5	0.3
Aumento de peso	1.8	1.9	0.6
Fatiga	1.3	1.9	0.6
Herpes zóster	1.6	1.5	0.6
Urticaria	0.9	1.5	0.3
* Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ** Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral *** Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 16 incluyeron candidiasis oral, neumonía y cáncer de piel no melanoma.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal ^d Se presenta como término agrupado			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de TB en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de TB para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eccema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eccema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de dermatitis atópica fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la Semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK $>5 \times$ (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $>5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Un total de 541 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios globales de fase 3 (n=343) y los subestudios suplementarios con adolescentes (n=198), de los cuales 264 estuvieron expuestos a 15 mg y 265 estuvieron expuestos a 30 mg. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg y 30mg fue similar en adolescentes y adultos. Tras una exposición prolongada, se notificó la reacción adversa del papiloma cutáneo en el 3,4% y el 6,8% de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica de los grupos de 15 mg y 30 mg de RINVOQ, respectivamente.

Colitis ulcerosa

Se ha estudiado el RINVOQ en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave en un estudio clínico de Fase 2b y tres estudios clínicos de Fase 3 (UC-1, UC-2 y UC-3) aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y en un estudio de extensión a largo plazo (véase ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 1313 pacientes que representan 3537 años-paciente de exposición, de los cuales, un total de 959 pacientes estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

En los estudios de inducción (Fase 2b, UC-1 y UC-2), 719 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 45 mg, de los cuales 513 estuvieron expuestos durante 8 semanas y 127 sujetos estuvieron expuestos durante un máximo de 16 semanas.

En el estudio de mantenimiento UC-3 y el estudio de extensión a largo plazo, 285 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 193 estuvieron expuestos durante al menos un año y 291 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 214 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Estudios de inducción (fase 2b, UC-1, UC-2)

Tabla 7. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 45mg en estudios de inducción controlados con placebo

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
Foliculitis	0.5	2.2
Herpes simplex*	0.3	2.1
Infección de las vías respiratorias superiores*	6.9	8.3
Acné*	1.3	6.3
Sarpullido*	0.8	3.5
Pirexia	1.6	2.5
* Se presenta como término agrupado		

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y a una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la semana 8 incluyeron herpes zóster y neumonía.

Estudio de mantenimiento (UC-3)

Tabla 8. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo⁺

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
Foliculitis	1.6	2.0	3.6
Influenza	1.2	2.8	3.2
Herpes simplex*	1.2	2.4	3.2
Herpes zóster*	0	4.8	5.6
Infección de las vías respiratorias superiores*	18.4	16.8	19.9
Sarpullido*	4.5	5.2	5.2
Cáncer de piel no melanoma*	0	0	1.2
Pirexia	2.9	3.2	6.0

⁺Pacientes que responden al tratamiento de inducción de 8 semanas con 45 mg de upadacitinib
* Se presenta como término agrupado

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 9. Reacciones adversas al medicamento

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes zóster ^a Herpes simplex ^a Foliculitis Gripe	Neumonía ^a
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a Linfopenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ^a Erupción cutánea ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
^a Se presenta como término agrupado			

El perfil de seguridad de RINVOQ con el tratamiento a largo plazo fue consistente con aquel en el periodo controlado con placebo.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y el grupo de placebo fue de 20.7 % y 17.5 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 40.4 % y 44.2 %, respectivamente, y 38.8 % en el grupo de placebo.

La tasa a largo plazo de infección para RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 64.5 y 77.8 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección grave durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo del placebo fue del 1.3 % y del 1.3 %, respectivamente. No se observaron infecciones graves adicionales durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección grave durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 3.6 % y del 3.2 %, respectivamente, y del 3.3 % en el grupo de placebo.

La tasa a largo plazo de infección grave para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 3.0 y 4.6 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave que fue reportada con más frecuencia en los estudios de colitis ulcerosa fue neumonía por COVID-19.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa, hubo 1 caso de tuberculosis activa informada en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de la infección

oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) fue del 0.8 % en los grupos de placebo y de RINVOQ 15 mg y 30 mg.

La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.3 y 0.6 por 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo del herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 4.5 y 7.2 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

En los estudios de inducción controlados con placebo, no se informaron malignidades. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de malignidades, sin incluir el cáncer de piel no melanoma (NMSC), en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.4 % y 0.8 %, respectivamente, y del 0.4 % en el grupo de placebo.

La tasa de incidencia de malignidades a largo plazo, sin incluir el NMSC, para el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.7 y 0.4 por 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

En el periodo de mantenimiento controlado con placebo, se informó perforación gastrointestinal en 1 paciente tratado con placebo (1.5 por 100 años-paciente) y ningún paciente tratado con RINVOQ 15 mg o 30 mg. En el estudio de extensión a largo plazo, 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg (0.1 por 100 años-paciente) y 1 paciente tratado con RINVOQ 30 mg (<0.1 por 100 años-paciente) informaron dichos eventos.

Trombosis

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 0.1 % y del 0.3 %, respectivamente. No se informaron eventos adicionales de trombosis venosa con el tratamiento de inducción extendido con RINVOQ 45 mg de. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de trombosis venosa durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.8 %, respectivamente, y del 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.7 y 0.6 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de

los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en al menos una medición en el 2.0 % y el 4.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en al menos una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de los lípidos

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo durante 8 y 52 semanas, respectivamente, el tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, incluso el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Los cambios con respecto a los valores basales en los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.24 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.64 mmol/l y 0.80 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y cambió en 0.02 mmol/l y 0.12 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Elevaciones de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 4.4 % y 6.8 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 2.8 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los

pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 0.8 % y el 2.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente.

Linfopenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, en el 2.0 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 1.2 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y RINVOQ 30 mg y 0.8 % en el grupo del placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl, en al menos una medición, se produjeron en el 0.3 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 2.1 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en, al menos una medición, se produjeron en el 0 % y el 0.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RINVOQ. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollan reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado.

Interacciones:

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib:

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Para los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib.

Administración concomitante con inductores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib. En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4. El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos.

Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dextrometorfano

(sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibidor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib.

Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos humanos limitados con RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para fundamentar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos graves y abortos espontáneos.

Con base en estudios en animales, upadacitinib tiene el potencial de afectar a un feto en desarrollo.

En estudios de desarrollo embrionario en animales, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos cuando las hembras preñadas recibieron upadacitinib durante el período de organogénesis con múltiplos de exposición de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (véase Datos). Además, en un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, la administración de upadacitinib no produjo efectos relacionados con el medicamento en las madres ni los cachorros.

Datos

Animales

Se ha demostrado que upadacitinib es teratogénico en ratas y conejos cuando se administra a exposiciones de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (sobre una base de AUC en dosis orales maternas de 4 mg/kg/día y 25 mg/kg/día, respectivamente).

En dos estudios de desarrollo embrionario de ratas, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el día de gestación (GD) 6 hasta el día GD 17. Upadacitinib fue teratogénico en todos los niveles de dosis estudiados en ratas, excepto en la dosis más baja de 1.5 mg/kg/día. Con las dosis de 4, 5, 25 y 75 mg/kg/día, los efectos relacionados con upadacitinib incluyeron un aumento en 2 malformaciones esqueléticas particulares (deformación de húmero y escápula curva) y con 75 mg/kg/día, aumento en huesos curvos de las patas delanteras y traseras. Adicionalmente, con 25 y 75 mg/kg/día, se observó un aumento en la curvatura de costillas, una variación esquelética que también se consideró relacionada con upadacitinib.

En un estudio de desarrollo embrionario de conejos, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el GD 7 al GD 19. Upadacitinib fue teratogénico cuando se administró en dosis de 25 mg/kg/día. Los efectos sobre el desarrollo que se observaron con 25 mg/kg/día incluyeron un aumento en las pérdidas posimplantación, aumento en las resorpciones totales y precoces, pesos corporales fetales menores y aumento de la incidencia de malformaciones cardíacas. Además, la toxicidad materna dentro del grupo de dosis de 25 mg/kg/día se evidenció con pérdida de peso, menor consumo de alimentos y mayor incidencia de embarazos abortados.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, se probó el desarrollo de las crías consecuente a la exposición de las madres desde la implantación hasta la lactancia y el destete. Debido a que las manifestaciones de los efectos inducidos durante este período pueden retrasarse, las observaciones continuaron hasta la madurez sexual de los cachorros. Las madres recibieron la dosis de GD 6 hasta el día de la lactancia (LD) 20. Upadacitinib no tuvo efectos a ningún nivel de dosis en las madres o sus crías en los endpoints conductuales o reproductivos.

Mujeres en edad reproductiva

En estudios de desarrollo embrionario animal, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos (véase Datos).

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las 4 semanas posteriores a la dosis final de RINVOQ.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, el tratamiento con upadacitinib no reduce la fertilidad en machos ni hembras con potencial reproductivo.

Lactancia

Se desconoce si upadacitinib/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de upadacitinib en la leche.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/lactantes. RINVOQ no se debe usar durante la lactancia.

Datos

Animales

Después de la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche con el tiempo fueron aproximadamente 30 veces mayores en la leche en relación con el plasma materno. Aproximadamente el 97 % del material relacionado con el medicamento en la leche era el medicamento original.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Asimismo, se le recuerda al interesado que las indicaciones aprobadas de acuerdo con el Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5. son las siguientes:

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Dermatitis atópica:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sea tolerado o esté contraindicado.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de JAK inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

Adicionalmente, en el Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.1.2. fue conceptuada la indicación:

Enfermedad de Crohn:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

3.1.9.15 CYTIL V 50 MCG

Expediente : 20012577
Radicado : 20241277742
Fecha : 28/10/2024
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene misoprostol 1% equivalente a misoprostol 50 mcg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Alternativo en el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal resistente a la terapia convencional.
- La maduración del cuello uterino para efectos de procedimientos como: la histeroscopia y colocar el DIU.
- La evacuación del útero en aquellos casos de: feto muerto, si este se presenta en el segundo y tercer trimestre y en casos de evacuación de cavidad uterina y por fallo temprano del embarazo con edad gestacional menor de 22 semanas.
- Inducción del trabajo de parto con feto vivo, en embarazo a término que requiere maduración del cérvix (tes de Bishop =6). Exclusivamente intrahospitalario.

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 vía de administración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241277742 se solicita modificación de dosificación / posología y vía de administración para misoprostol tableta vaginal por 50 mcg (Cytill V) que tiene aprobadas las indicaciones: 1) Alternativo en el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal resistente a la terapia convencional; 2) La maduración del cuello uterino para efectos de procedimientos como:

250

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la histeroscopia y colocar el DIU; 3) La evacuación del útero en aquellos casos de: feto muerto, si este se presenta en el segundo y tercer trimestre y en casos de evacuación de cavidad uterina y por fallo temprano del embarazo con edad gestacional menor de 22 semanas; e inducción del trabajo de parto con feto vivo, en embarazo a término que requiere maduración del cérvix (tes de Bishop =6). Exclusivamente intrahospitalario.

En la solicitud el interesado informa la inclusión en Normas farmacológicas colombianas de misoprostol (norma 8.1.9.0.N10 en tableta de administración oral por 200 mcg; y norma 12.1.0.0.N30 tableta vaginal por 50 mcg y 200 mcg, tableta de administración oral por 200 mcg, tableta orodispersable por 400 mcg y sistema de liberación vaginal por 200 mcg) y propone unificación de indicaciones y posología, con base en conceptos emitidos por la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora y complementa algunas posologías no conceptuadas en Actas. Adicionalmente, el interesado solicita que la presentación de su producto, formulada para vía intravaginal con 50 mcg de misoprostol, sea autorizada para uso por tres vías: oral, sublingual y vaginal. Como soporte allega publicaciones que justifican las indicaciones, posologías y vías de administración. Para justificar el uso de las tres vías para su producto informa que el producto Cytíl “tiene la capacidad de lograr su completa desintegración por cualquiera de las 3 vías (oral, vaginal y sublingual)”, que se ha utilizado en Colombia de esta manera sin que existan reportes de farmacovigilancia y que en los estudios que comparan las vías de administración se utilizó la misma formulación.

La Sala considera adecuada la solicitud de unificación de indicaciones y posología para el principio activo misoprostol. Sin embargo, no encuentra fundamento científico para aprobar el uso de vía oral y sublingual para una formulación diseñada para uso vaginal, no es claro si en los estudios se utilizó el mismo preparado farmacéutico administrado por diferentes vías de administración, el uso por fuera de lo aceptado en el Registro Sanitario no es evidencia científica de adecuada calidad, como no lo es la ausencia de reportes de farmacovigilancia. Adicionalmente, dado que en algunas de las indicaciones se recomienda la administración de 25 mcg, no es claro cómo se obtendrá la misma con la formulación del interesado.

La Sala considera que para el principio activo misoprostol las indicaciones y posología que cada interesado reivindique sean las que se puedan proporcionar con su propia formulación.

Requerir al interesado la presentación de evidencia científica que demuestre la equivalencia terapéutica de su preparado usado por las vías de administración solicitadas. Adicionalmente, que precise la descripción de la composición: Cada tableta contiene misoprostol 1% equivalente a misoprostol 50 mcg.

3.1.9.16 TEGRETOL® 2% SUSPENSION
TEGRETOL® RETARD DE 200 MG
TEGRETOL® RETARD DE 400 MG

Expediente : 226679 / 227376 / 227365
Radicado : 20241289575 / 20241289581 / 20241289579
Fecha : 08/11/2024
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Cada 100 ml contienen carbamazepina 2 g
Cada tableta de liberación prolongada contiene carbamazepina 200 mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene carbamazepina 400 mg

Forma farmacéutica:

Suspensión oral
Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Expediente: 226679
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino

Expediente: 227376
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética

Expediente: 227365
Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir e Inserto Versión 2024-PSB/GLC-1440-s del 11 de octubre de 2024, allegado mediante radicado No. 20241289575, 20241289579, 20241289581

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología (posología en la epilepsia en niños de entre 4 semanas y 4 años de edad), contraindicaciones, precauciones y advertencias y aprobación de información para prescribir e inserto Versión 2024-PSB/GLC-1440-s del 11 de octubre de 2024, allegados mediante Radicado No.

252

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

20241289575, 20241289579, 20241289581, para los medicamentos Tegretol® 2% suspensión, Tegretol® retard de 200 mg, Tegretol® retard de 400 mg, principio activo carbamazepina.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones como lo solicita el interesado.

Nueva dosificación:

Epilepsia

En la medida de lo posible Tegretol debe prescribirse en monoterapia.

El tratamiento ha de iniciarse con una dosis diaria reducida, que debe aumentarse gradualmente hasta lograr el efecto óptimo.

La dosis de carbamazepina debe adaptarse a las necesidades de cada paciente para lograr un control satisfactorio de las convulsiones. La determinación de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a establecer la posología óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina requiere, normalmente, una concentración total de carbamazepina en plasma de entre 4 y 12 µg/ml (17–50 µmol/l).

La adición de Tegretol a tratamientos antiepilépticos existentes se hará de forma progresiva, mientras se mantiene o, si fuese necesario, se ajusta la dosis de los otros antiepilépticos.

Población destinataria general – adultos

Posología en la epilepsia

Formas orales

Inicialmente se administran de 100 a 200 mg una o dos veces al día; la dosis debe aumentarse de forma lenta hasta lograr una respuesta óptima (por lo general con 400 mg administrados dos o tres veces al día). En algunos pacientes pueden ser necesarios 1600 o, incluso, 2000 mg diarios (mg/d). Sin embargo, la dosis máxima diaria de suspensión oral está limitada a 1,200 mg.

Posología en el tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares

Gama de dosis: entre 400 y 1600 mg/d; la dosis usual es de 400 a 600 mg/d, que se administran repartidos en 2 o 3 tomas. Sin embargo, la dosis máxima diaria de suspensión oral está limitada a 1,200 mg. En el tratamiento de mantenimiento de los trastornos bipolares se aconsejan aumentos pequeños de la dosis para asegurar una óptima tolerabilidad.

Posología en la neuralgia del trigémino

La dosis inicial de entre 200 y 400 mg se debe aumentar lentamente una vez por día hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Luego debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento

253

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg al día (mg/d). Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Posología en la neuropatía diabética

Posología normal: 200 mg de dos a cuatro veces al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la carbamazepina en los pacientes con disfunción hepática o renal.

Población pediátrica: niños y adolescentes

Posología en la epilepsia

Formas orales

En niños de entre 4 semanas y 4 años de edad se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de entre 20 y 60 mg/d y luego aumentarla a razón de entre 20 y 60 mg cada dos días. En los niños de más de 4 años de edad se puede comenzar con 100 mg/d; esta dosis se aumentará a razón de 100 mg por semana.

Dosis de mantenimiento: de 10 a 20 mg/kg de peso corporal al día repartida en varias tomas, de acuerdo con la pauta siguiente:

- De 4 semanas a 1 año de edad: de 100 a 200 mg/d (= de 5 a 10 ml = 1-2 medidas de suspensión oral)
- 1 a 5 años de edad: de 200 a 400 mg/d (= de 10 a 20 ml = 2 × 1-2 medidas de suspensión oral)
- 6 a 10 años de edad: de 400 a 600 mg/d (= de 20 a 30 ml = 2-3 × 2 medidas de suspensión oral)
- 11 a 15 años de edad: de 600 a 1000 mg/d (= de 30 a 50 ml = 3 × 2-3 medidas de suspensión oral [más una medida extra de 5 ml en caso de que se administren 1000 mg])
- >15 años de edad: de 800 a 1200 mg/d (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d.

Entre 6 y 15 años de edad: 1000 mg/d.

>15 años de edad: 1200 mg/d.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Posología en la neuralgia del trigémino

A causa de las interacciones farmacológicas y de la farmacocinética diferente de los antiepilépticos, la posología de Tegretol debe elegirse con cuidado en los pacientes de edad avanzada.

En los pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se debe aumentar lentamente, una vez por día, hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Luego debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/d. Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Modo de administración

Los comprimidos y la suspensión oral (que se agitará antes de usar) se pueden tomar durante o después de una comida e incluso entre comidas. Los comprimidos deben ingerirse con un poco de líquido y los restos posibles de comprimidos masticables deben enjuagarse con un poco de líquido.

Los comprimidos CR (enteros o por la mitad, según la prescripción) deben deglutirse sin masticar con un poco de líquido. Los comprimidos masticables y la suspensión oral (una medida = 5 ml = 100 mg; media medida = 2,5 ml = 50 mg) son particularmente adecuados para los pacientes con problemas de deglución o que necesitan un ajuste inicial cuidadoso de la dosis.

La liberación de sustancia activa de los comprimidos CR es lenta y regulada, por eso estos comprimidos pueden administrarse dos veces al día.

Dado que una dosis de suspensión oral de Tegretol producirá concentraciones máximas mayores que la misma dosis en comprimido, se aconseja comenzar con dosis pequeñas y proceder a su aumento lentamente, a fin de evitar las reacciones adversas.

Cambio de los comprimidos de Tegretol por la suspensión oral: se llevará a cabo administrando la misma cantidad de miligramos (mg) diarios en dosis más pequeñas y más frecuentes (p.ej., la suspensión oral tres veces al día, en vez de los comprimidos dos veces al día).

Cambio de los comprimidos convencionales por los comprimidos CR: la experiencia clínica indica que, en algunos pacientes, puede ser necesario aumentar la dosis cuando se utilizan los comprimidos CR.

Cambio de las formulaciones orales por los supositorios: cuando se utilizan los supositorios, la dosis debe aumentarse un 25% y administrarse repartida en varias tomas, hasta un máximo de 250 mg cuatro veces al día, cada 6 horas. La experiencia clínica de la administración de los supositorios como terapia de sustitución se ha limitado a 7 días y

en pacientes en quienes el tratamiento oral de la epilepsia no era posible en ese momento (p.ej., en el postoperatorio o en individuos inconscientes).

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con esta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- El uso de Tegretol está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- Neonatos de menos de 4 semanas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas.

Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como "Síndrome de Lyell") y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1-6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el Síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

Farmacogenómica

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia "rara" en vez de "muy rara") se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo

B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo A*3101 del HLA

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del sur (Argentina y Brasil), América del norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la india meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema

maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciben Tegretol no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles -como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica- en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Con Tegretol se han notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediatas) tales como erupción, prurito, urticaria, angioedema y casos de anafilaxia. Si un paciente presenta estas reacciones después del tratamiento con Tegretol, debe suspenderse la administración del medicamento e instaurarse un tratamiento alternativo.

Tegretol puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de

hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía,seudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado reacciones adversas.

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y los antiepilépticos aromáticos (p. ej., la fenitoína, la primidona y el fenobarbital).

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

Convulsiones

Tegretol debe usarse con cautela en pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si las convulsiones se agravan, se retirará el tratamiento con Tegretol.

Al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios puede aumentar la frecuencia de convulsiones.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. Después, se deben determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas

de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en los individuos de edad avanzada, de confusión o agitación.

Trastornos óseos

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Ideas de suicidio y conductas suicidas:

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Embarazo y mujeres con capacidad de procrear

La carbamazepina puede asociarse a daño fetal cuando se administra a embarazadas. Tegretol se debe usar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica los posibles riesgos.

Se debe brindar el asesoramiento apropiado a todas las embarazadas y mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca de los riesgos asociados al embarazo debido al potencial teratogénico para el feto.

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carbamazepina y en las dos semanas posteriores a la última dosis (véase a continuación el subapartado «Efecto endocrinológicos» e «Interacciones»).

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol.

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

Interacciones

La administración simultánea de inhibidores de la CYP3A4 o de inhibidores de la epóxido-hidrolasa con carbamazepina puede inducir reacciones adversas (aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o del 10,11-epóxido de carbamazepina, respectivamente). La posología de Tegretol debe adaptarse en consonancia o se deben vigilar las concentraciones plasmáticas.

La administración simultánea de inductores de la CYP3A4 con carbamazepina puede disminuir la concentración plasmática de carbamazepina y su efecto terapéutico, mientras que la retirada de dichos inductores puede aumentar la concentración plasmática de carbamazepina. Así pues, podría ser necesario ajustar la dosis de Tegretol.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I y fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de la comedicación metabolizada esencialmente por la CYP3A4 mediante inducción de su metabolismo.

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de que el uso simultáneo de Tegretol con anticonceptivos hormonales puede menoscabar la eficacia de

este tipo de anticonceptivos. Si se utiliza Tegretol, se recomienda utilizar formas anticonceptivas alternativas de naturaleza no hormonal.

Conducción y uso de máquinas

La capacidad de reacción del paciente puede verse alterada tanto por la enfermedad que provoca convulsiones como por las reacciones adversas (como mareos, adormecimiento, ataxia, diplopía, trastornos de la acomodación ocular y vista borrosa) registradas con Tegretol, sobre todo al principio del tratamiento o durante los ajustes de la dosis. Los pacientes han de ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

Caídas

El tratamiento con Tegretol se ha asociado a ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional y sedación, que pueden provocar caídas y, por consiguiente, fracturas u otras lesiones. En pacientes con enfermedades o procesos o medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se deben realizar evaluaciones completas del riesgo de caída de forma recurrente en caso de que estén recibiendo un tratamiento con Tegretol a largo plazo.

Excipientes especiales

La suspensión oral de Tegretol contiene parahidroxibenzoatos, que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso). También contiene sorbitol, por lo que no debe administrarse a pacientes con trastornos genéticos inusuales de intolerancia a la fructosa.

Este medicamento contiene 125 mg de propilenglicol por cada 5 ml de suspensión oral de Tegretol, que equivale a 25 mg por ml. La suspensión oral de Tegretol no debe usarse en neonatos debido a la inmadurez conocida de la depuración metabólica y renal del propilenglicol en esta población:

- neonatos a término (de menos de 4 semanas de edad) y
- neonatos prematuros (de menos de 44 semanas desde la última menstruación).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto Versión 2024-PSB/GLC-1440-s del 11 de octubre de 2024.

3.1.9.17 ZITROMAX® POLVO PARA SUSPENSION ORAL ZITROMAX® 500 MG

Expediente : 41460 / 51565
Radicado : 20241298339 / 20241298340
Fecha : 19/11/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene azitromicina dihidrato, equivalente a azitromicina 4.00000 g

Cada tableta contiene azitromicina 500 mg

Forma farmacéutica:

Polvo para reconstituir a suspensión oral

Tabletas

Indicaciones:

Expediente: 41460 - Polvo para suspensión oral

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la Azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por los gérmenes sensibles a la azitromicina, para uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, para infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, y para infección genital por clamidia.

Tratamiento profiláctico de infecciones por Mycobacterium avium intracelulares complex (MAC) en pacientes con SIDA.

Expediente: 51565 – Tabletas

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1, allegado mediante radicado No. 20241298339, 20241298340
- Inserto CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1, allegado mediante radicado No. 20241298339, 20241298340

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241298339 / 20241298340 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1 e información para prescribir CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1, para el principio activo azitromicina en presentaciones polvo para suspensión oral que reconstituido proporciona 200 mg por 5 mL (4% P/V) y tableta contiene azitromicina 500 mg.

La Sala encuentra que se trata de actualización de información relacionada con riesgo en el embarazo derivada de evaluación de autoridad sanitaria de referencia y cambios editoriales, por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación, se indica el periodo de dosificación con respecto a la infección.

Azitromicina en tabletas y polvo para suspensión oral se puede tomar con o sin alimento.

En adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis*, la dosis es de 1000 mg en dosis única oral. Para pacientes que son alérgicos a la penicilina y/o a las cefalosporinas, los prescriptores deben consultar los lineamientos de tratamiento clínicos locales.

Para la profilaxis contra las infecciones MAC en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200 mg una vez a la semana.

Para el tratamiento de infección por MAC diseminada (DMAC, por sus siglas en inglés) en pacientes con infección avanzada por VIH, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día.

La azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicobacterianos que han demostrado actividad in vitro contra el MAC, como el etambutol en la dosis aprobada.

Para todas las demás indicaciones en las cuales se administra la presentación oral, la dosificación total de 1500 mg se debe dar en 500 mg al día durante 3 días. Como alternativa, se puede dar la misma dosis total en el curso de 5 días dando 500 mg en el día 1, seguida de 250 mg al día en los días 2 a 5.

En niños:

La dosis máxima total recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg en niños. En general, la dosis total en niños es de 30 mg/kg. El tratamiento para la faringitis estreptocócica en niños debe dosificarse en un régimen diferente (véase más adelante).

La dosis total de 30 mg/kg se debe dar en una sola dosis diaria de 10 mg/kg al día durante 3 días, o darla en 5 días con una dosis única diaria de 10 mg/kg en el día 1, seguida de 5 mg/kg en los días 2-5.

Como alternativa a la anterior dosificación, el tratamiento en niños que presentan otitis media aguda se puede dar en una sola dosis de 30 mg/kg.

En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días es eficaz; sin embargo, no se debe sobrepasar la dosis de 500 mg. En estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg al día. No obstante, la penicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.

En niños que pesan menos de 15 kg, la suspensión de azitromicina se debe medir lo más exactamente posible. En los niños que pesan 15 kg o más, la suspensión de azitromicina se debe administrar conforme a la guía que aparece a continuación:

Azitromicina Suspensión, 30 mg/kg dosis total de tratamiento			
Peso (kg)	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días	Tamaño de frasco (mg)
<15	10 mg/kg una vez al día en los días 1-3	10 mg/kg en el día 1, seguido de 5 mg/kg en los días 2-5	600
15-25	200 mg (5 mL) una vez al día en los días 1-3	200 mg (5 mL) en el día 1, seguido de 100 mg (2,5 mL) una vez al día en los días 2-5	600
26-35	300 mg (7,5 mL) una vez al día en los días 1-3	300 mg (7,5 mL) en el día 1, seguido de 150 mg (3,75 mL) una vez al día en los días 2-5	900
36-45	400 mg (10 mL) una vez al día en los días 1-3	400 mg (10 mL) en el día 1, seguido de 200 mg (5 mL) una vez al día en los días 2-5	1200
>45	Misma dosis que en adultos	Misma dosis que en adultos	1500

Las tabletas de azitromicina sólo se deben administrar a los niños que pesen más de 45 kg.

No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la MAC en los niños. Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la del adulto de 1200 mg pero con una $C_{\text{máx}}$ más alta.

POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se usa la misma dosificación que en los pacientes adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a desarrollar arritmias torsades de pointes que los pacientes más jóvenes.

En pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con TFG 10-80 mL/min. Se debe tener cuidado al administrar azitromicina a los pacientes con TFG <10 mL/min.

En pacientes con deterioro de la función hepática

En pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función hepática se pueden usar las mismas dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad.

Igual que sucede con la eritromicina y otros macrólidos, se ha informado de reacciones alérgicas raras, incluidos angioedema y anafilaxia (rara vez mortales) y reacciones dermatológicas, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal), y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas reacciones a la azitromicina han dado lugar a síntomas recurrentes que requirieron de un periodo más prolongado de observación y tratamiento.

Si se presenta una reacción alérgica, deberá interrumpirse el medicamento e instituirse el tratamiento apropiado. Los médicos deben ser conscientes de que la reaparición de los síntomas alérgicos puede ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento sintomático.

Hepatotoxicidad.

Se ha informado función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis e insuficiencia hepática, algunas de las cuales han producido la muerte. Si se presentan signos y síntomas de hepatitis deberá interrumpirse inmediatamente la azitromicina.

Estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP).

Tras el uso de azitromicina en los recién nacidos (tratamiento hasta los 42 días de vida), se ha reportado estenosis hipertrófica infantil del píloro (EHIP). Los padres y cuidadores deben ser informados que al presentarse vómito o irritabilidad con la alimentación se debe contactar con su médico.

Derivados del Ergot

En pacientes que reciben derivados del ergot, el ergotismo ha sido precipitado por la administración conjunta de algunos antibióticos macrólidos. No hay información concerniente a la posibilidad de una interacción entre el ergot y la azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar al mismo tiempo azitromicina y derivados del ergot.

Sobreinfección

Igual que sucede con cualquier antibiótico, se recomienda la observación de los signos de sobreinfección con organismos no susceptibles, incluidos los hongos.

Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora del colon conllevando al sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea posterior a uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica detallada ya que se ha reportado la aparición de CDAD durante los dos meses siguientes a la administración de los agentes antibacterianos.

Deterioro de la función renal

En pacientes con TFG < 10 mL/min se observó un aumento de 33% en la exposición sistémica a la azitromicina.

Diabetes

Azitromicina 40 mg/mL polvo para suspensión oral:

Precaución con pacientes diabéticos: 5 mL de suspensión reconstituida contienen 3,87 g de sacarosa.

Debido al contenido de sacarosa (3,87 g/5 mL, de suspensión reconstituida), este medicamento no está indicado para personas con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Prolongación del Intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos, incluyendo la azitromicina, se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, lo cual supone el riesgo de que se desarrolle arritmia cardíaca y torsades de pointes. Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, que puede ser mortal, para sopesar los riesgos y beneficios de azitromicina para grupos en riesgo, incluidos:

- Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
- Pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con otras sustancias activas conocidas por prolongar el intervalo QT, por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos; antidepresivos y fluoroquinolonas.
- Pacientes con alteraciones de electrolitos, particularmente en casos de hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Pacientes con bradicardia, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.
- Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con el medicamento.

Miastenia gravis

Se ha reportado exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes que han recibido tratamiento con azitromicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con dosis suficientes para alcanzar concentraciones moderadamente tóxicas para la madre. En estos estudios, no se encontró evidencia de daños fetales causados por la azitromicina. Existe una gran cantidad de información proveniente de estudios observacionales realizados en varios países acerca de la exposición a la azitromicina durante el embarazo, en comparación con el uso de ningún antibiótico o el uso de otro antibiótico durante el mismo periodo. Mientras que la mayoría de los estudios no sugieren una asociación con efectos adversos fetales tales como malformaciones congénitas importantes o malformaciones cardiovasculares, existe una evidencia epidemiológica limitada de un aumento del riesgo de aborto espontáneo después de la exposición a la azitromicina en el embarazo temprano.

La azitromicina solo se debe utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario y si se espera que el beneficio del tratamiento supere cualquier pequeño aumento de los riesgos que puedan existir.

Lactancia

Se dispone de información limitada de literatura publicada que indica que la azitromicina está presente en la leche humana, a una mediana de dosis diaria más alta estimada de 0,1 a 0,7 mg/kg/día. No se han observado efectos adversos serios de azitromicina en infantes lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de tomar terapia con azitromicina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el infante y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad realizados en ratas, se observó reducción de las tasas de gestación después de la administración de azitromicina. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No hay evidencia que sugiera que la azitromicina pueda tener un efecto sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinarias.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1 y la información para prescribir CDSv18.0+19.0_10Ago2022_v1, allegados mediante Radicados No. 20241298339, 20241298340.

3.1.9.18 LORATADINA JARABE

Expediente : 41713
Radicado : 20241298375
Fecha : 19/11/2024
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL contiene loratadina 0.10000 g

Forma farmacéutica:
Jarabe

Indicaciones:
Antihistamínico

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20241298375

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241298375 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo información para prescribir, para el principio activo loratadina 0.10000 g Jarabe.

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

Nueva dosificación:
Niños de 2 a 5 años: 5 miligramos una vez al día (5 mililitros)
Niños de 6 años y adultos: 10 miligramos una vez al día (10 mililitros)

Nuevas precauciones y advertencias:
El producto debe ser administrado con precaución en pacientes con afección de hígado severa.

Embarazo – Lactancia:

Loratadina no tiene efectos teratogénicos en animales. No se ha establecido la seguridad del empleo de loratadina durante el embarazo. Por consiguiente, el uso de Loratadina durante el embarazo no está recomendado.

Loratadina se excreta en la leche materna, por lo que no está recomendada su administración en mujeres en período de lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos en una población pediátrica, niños de 2 a 12 años de edad, las reacciones adversas frecuentes comunicadas con una incidencia superior al grupo placebo fueron cefalea (2,7%), nerviosismo (2,3%) y cansancio (1%).

En ensayos clínicos en adultos y adolescentes en un intervalo de indicaciones que incluyen rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, a la dosis recomendada de 10 mg diarios, se comunicaron reacciones adversas con loratadina en un 2% de pacientes más que en los tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas con una incidencia superior al grupo placebo fueron somnolencia (1,2%), cefalea (0,6%), aumento del apetito (0,5%) e insomnio (0,1%). Otras reacciones adversas comunicadas muy raramente durante el periodo de poscomercialización fueron las siguientes:

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo.

Trastornos cardíacos: Taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, sequedad de boca, gastritis.

Trastornos hepato biliares: Función hepática alterada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash, alopecia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Cansancio.

Exploraciones complementarias: Aumento de peso (frecuencia no conocida.)

Nuevas interacciones:

Cuando se administra concomitantemente con alcohol, Loratadina no tiene efectos potenciadores como se muestra en los estudios de comportamiento psicomotor.

Debido al amplio índice terapéutico de loratadina, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante y en los ensayos clínicos realizados no se observó ninguna.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante Radicado No. 20241298375.

**3.1.9.19 VOCABRIA 200MG/ML SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA
VOCABRIA® 30MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20202035 / 20202041
Radicado : 20241306062 / 20241306071
Fecha : 26/11/2024
Interesado : ViiV HealthCare UK Limited

Composición:
Cada mL de contiene cabotegravir 200 mg
Cada tableta recubierta contiene cabotegravir 30 mg

Forma farmacéutica:
Suspensión inyectable
Tableta recubierta

Indicaciones:

Expediente: 20202035 - Vocabria 200 mg/mL suspensión para inyección de liberación prolongada VOCABRIA inyectable está indicado en combinación con rilpivirina inyectable en el tratamiento de infección por VIH-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH- 1 < 50 copias/mL) y no tienen resistencia conocida o sospecha de la misma, ya sea a cabotegravir o rilpivirina.

Expediente: 20202041 - Vocabriar 30mg tabletas recubiertas
Las tabletas de VOCABRIA están indicadas en combinación con las tabletas de rilpivirina para tratamiento a corto plazo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH)-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no presentan resistencia conocida o sospecha de la misma a cabotegravir o rilpivirina para:

- inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de la inyección de acción prolongada (LA) de VOCABRIA.
- terapia oral para adultos que se perderán la administración planeada de la inyección de VOCABRIA.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión PDS11/IPI09 de 16 de Julio de 2024, allegada mediante radicado No. 20241306062, 20241306071
- Inserto Versión PDS11/IPI09 de 16 de Julio de 2024, allegada mediante radicado No. 20241306062, 20241306071

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto Versión PDS11/IPI09 de 16 de Julio de 2024, allegados mediante Radicado No. 20241306062, 20241306071, para los medicamentos Vocabria® 200 mg/ml suspensión para inyección de liberación prolongada, Vocabria® 30 mg tabletas recubiertas, principio activo cabotegravir.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, así como la información para prescribir e inserto Versión PDS11/IPI09 de 16 de Julio de 2024, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Forma farmacéutica

Tableta recubierta y Suspensión para Inyección

Posología

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

VOCABRIA está indicado en combinación con rilpivirina para el tratamiento de VIH; por lo tanto, debe consultarse la información para prescripción de rilpivirina respecto de la dosificación recomendada.

Antes de comenzar con **VOCABRIA**, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Método de Administración

Tableta recubierta

VOCABRIA puede tomarse con o sin alimentos. Cuando se toma de manera simultánea a rilpivirina, **VOCABRIA** debe tomarse con alimentos.

Suspensión para Inyección

Consultar las Instrucciones para Uso para encontrar los pasos detallados del procedimiento de inyección.

VOCABRIA inyectable debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar **VOCABRIA** inyectable, el profesional de la salud debe tomar en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) del paciente para comprobar que la longitud de la aguja sea la suficiente para alcanzar el músculo glúteo.

Las inyecciones de cabotegravir y rilpivirina deben administrarse en sitios de inyección separados en el glúteo durante la misma visita.

Adultos

El proveedor de atención médica y el paciente pueden iniciar directamente con la terapia inyectable LA (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, las tabletas orales de **VOCABRIA** se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de **VOCABRIA** para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1).

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante un mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial ^a
<i>VOCABRIA</i>	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

^a ver la Tabla 2 para el programa de dosificación de inyección mensual y la Tabla 3 para el programa de dosificación de cada 2 meses.

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial (600 mg correspondientes a una dosis de 3 mL)

El último día de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada **VOCABRIA** inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Inyección de continuación (400 mg correspondientes a una dosis de 2 mL)

Después de la inyección inicial, la dosis recomendada de continuación de **VOCABRIA** inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 2 mL (400 mg), administrada mensualmente. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para dosificación mensual de 2 mL.

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inicie las inyecciones en el último día del TAR actual o de la inducción oral, si se hace	Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial – separadas 1 mes (dosis de 600 mg)

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación – separadas 2 meses (dosis de 600 mg)

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg) administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después de la fecha del plan de dosificación programada de 3 mL cada 2 meses.

Tabla 3 Plan de Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos Recomendado

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inicie las inyecciones en el Mes 1 (en el último día del TAR actual o de inducción oral, si se usa) y Mes 2	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
<i>VOCABRIA</i>	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones Mensuales a Cada 2 Meses

Los pacientes que cambian del plan de inyección de continuación mensual al plan de dosificación de inyección de continuación cada 2 meses, deben recibir una sola inyección intramuscular de *VOCABRIA* de 3 mL (600 mg) un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 2 mL (400 mg) y después 3 mL (600 mg) cada 2 meses de ahí en adelante.

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones cada 2 meses a Inyecciones Mensuales.

Los pacientes que cambien de un programa de inyección de continuación cada 2 meses a un programa de dosis de continuación mensual deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de *VOCABRIA* 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y luego 400 mg mensualmente a partir de entonces.

Dosis faltante

Tableta recubierta

Si el paciente no toma una dosis de *VOCABRIA* oral, deberá tomar la dosis faltante tan pronto sea posible.

Suspensión para inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones. Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados para comprobar que reanudar la terapia siga siendo adecuado (ver Tablas 4 y 5).

Falta de una inyección mensual

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) en combinación con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día hasta 2 meses consecutivos. Alternativamente, cualquier otro régimen oral antirretroviral supresivo puede ser usado hasta que las inyecciones sean retomadas. Las guías vigentes de tratamiento de VIH deben considerarse cuando se seleccione el régimen.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación inyectable deberá reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia oral en pacientes que reciben dosificación de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg) tan pronto sea posible
> 2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) y después continuar siguiendo el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg).

Inyección faltante a los 2 meses

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) combinadas con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar la visita de inyección cada 2 meses. Alternativamente, cualquier otro régimen oral antirretroviral supresivo puede ser usado hasta que las inyecciones sean retomadas. Las guías vigentes de tratamiento de VIH deben considerarse cuando se seleccione el régimen.

La primera dosis de la terapia oral deberá tomarse 2 meses (+/- 7 días) después de la última dosis inyectable de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación de inyección debe reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, según se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación de inyección después de inyecciones faltantes o después de terapia oral en pacientes con dosificación de inyección cada 2 meses

Visita de inyección faltante	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL (600 mg) un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤ 3 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de **VOCABRIA** en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de **VOCABRIA** en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥60 a <90 mL/min), moderada (depuración de creatinina ≥30 a <60 mL/min) o grave (depuración de creatinina ≥15 a <30 mL/min y que no están bajo diálisis).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). **VOCABRIA** no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh)

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa. Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda VOCABRIA y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron VOCABRIA con o sin enfermedad hepática preexistente conocida.

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con VOCABRIA deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad.

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

Las concentraciones residuales de la inyección de VOCABRIA pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de VOCABRIA al suspender el medicamento.

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

Para minimizar el riesgo de que se desarrolle Resistencia viral, es esencial desarrollar un régimen antirretroviral alterno, totalmente supresor antes de que transcurra más de un mes tras la inyección final de VOCABRIA si se dosificó mensualmente y antes de que transcurran más de dos meses tras la última inyección de VOCABRIA si se dosificó cada 2 meses.

Si se sospecha fallo virológico, debe adoptarse un régimen alterno tan pronto sea posible.

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver Interacciones).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban VOCABRIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, estos pacientes deberán permanecer bajo observación clínica cercana por médicos expertos en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina.

Antes de empezar el régimen, se debe tener en cuenta el análisis multivariable que indica que la combinación de al menos 2 de los siguientes factores basales puede estar asociado a un incremento del riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a rilpivirina, subtipo de VIH-1 A6/A1, IMC ≥ 30 kg/m². En pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto o incierto sin análisis de resistencia previos al tratamiento, se justifica la precaución en presencia de IMC ≥ 30 kg/m² o VIH-1 A6/A1.

Nuevas interacciones:

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina para interacciones asociadas.

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4.

Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀=0.81 μ M) y OAT3 (IC₅₀=0.41 μ M) *in vitro*, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e *in vitro*, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia.

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable.

Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 6 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 6 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ralpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Ralpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se coadministra con ralpivirina.

Otros Agentes		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que cual está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{máx} ↓ 17% C _t ↓ 26%	<i>VOCABRIA</i> , tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir de <i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA</i> inyectable: Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.

Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<i>VOCABRIA tabletas:</i> La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral. <i>VOCABRIA inyectable:</i> La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _{tr} ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i> .

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que cabotegravir no tiene efectos en la fertilidad de machos o hembras.

Embarazo

No se cuenta con estudios de *VOCABRIA* en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce su efecto sobre el embarazo en humanos.

Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero provocó retraso del parto asociado con reducción de la supervivencia y de la viabilidad de

las crías de rata a exposiciones superiores a aquellas de las dosis terapéuticas. Se desconoce la relevancia de esto para el embarazo humano.

VOCABRIA sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

Después de la inyección, cabotegravir ha sido detectado en la circulación sistémica hasta por 12 meses o más; por lo tanto, se debe prestar atención al potencial de exposición fetal durante el embarazo (ver Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible las mujeres infectadas por VIH no amamenten a sus hijos, con el fin de evitar la transmisión del VIH. En medios donde no es factible la alimentación con fórmula, deberán seguirse las guías oficiales locales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante terapia con el antirretroviral.

Se espera que cabotegravir sea secretado en la leche humana, basándose en datos en animales, aunque esto no se ha confirmado en humanos. Cabotegravir puede estar presente en la leche humana hasta por 12 meses o más tras la última inyección de VOCABRIA.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de cabotegravir sobre la capacidad para conducir o la capacidad para operar maquinaria. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de VOCABRIA deben tomarse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) para cabotegravir + rilpivirina fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; 201584 (FLAIR) y 201585 (ATLAS) (análisis acumulados) y 207966 ATLAS-2M en la Semana 48.

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 7. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia para estudios con dosificación mensual fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia³ (10%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con dosificación cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia³ (7%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 7 Reacciones Adversas¹

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo
	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁵ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ² Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ⁴
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia

Investigaciones		Malestar general
	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

¹ La frecuencia de las ADRs identificadas se basa en todos los acontecimientos aparecidos notificados y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

² El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor abdominal, dolor en la región abdominal superior.

³ La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

⁴ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: pirexia, incremento de temperatura corporal, sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados en el plazo de una semana después de las inyecciones.

⁵ Únicamente asociados con la formulación inyectable: Las reacciones en el sitio de inyección listados en la tabla han sido reportadas en 2 sujetos o más.

El perfil de seguridad general en la semana 96 y la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados. En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen CAB LA + RPV LA con Inyección Directa no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral.

Globalmente, el perfil de seguridad a la semana 152 en el estudio ATLAS-2M fue consistente con lo observado a la semana 48 y la semana 96, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En cada uno de los tres estudios de Fase III, aproximadamente menor o igual que 1% de los sujetos discontinuó el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina debido a reacciones en el sitio de inyección (ISR).

En la dosificación mensual, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. En la dosificación cada 2 meses, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

La severidad de las reacciones en general fue leve (Grado 1, 70%-75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los sujetos). 3-4% de los sujetos experimentaron ISRs graves (Grade 3), y ningún sujeto experimentó ISRs Grado 4. La mediana de duración del

286

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

total de eventos ISRs fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que reportaron ISRs se redujo con el transcurso del tiempo.

Aumento de peso

En la Semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron cabotegravir + rilpivirina aumentaron una mediana de 1.5 kg de peso; aquellos del grupo CAR aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, las medianas de aumento de peso en los grupos de cabotegravir + rilpivirina fueron de 1.3 kg y 1.8 kg respectivamente, en comparación a 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos CAR. En el período determinado de 48 semanas, en el estudio ATLAS-2M, la mediana de aumento de peso en ambos grupos de dosificación con CAB+RPV mensual y cada 2 meses fue de 1.0 kg.

Cambios en pruebas de laboratorio

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observó elevación de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron cabotegravir + rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con VOCABRIA + rilpivirina; los aumentos de lipasa de grado 3 y 4 se produjeron con mayor incidencia con VOCABRIA + rilpivirina en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina.

Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 8 Reacciones adversas basadas en experiencias posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmunológico	No Común	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema y urticaria)
-------------------------------------	----------	---

Trastornos psiquiátricos	No Común	Ideación suicida*, intento de suicidio* * particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o de enfermedad psiquiátrica
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Muy raro	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Sobredosis

Síntomas y signos

Actualmente, no se tiene experiencia en sobredosis con VOCABRIA.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para sobredosis de VOCABRIA. En caso de que ocurra sobredosis, el paciente deberá recibir cuidados de apoyo con monitoreo adecuado según sea necesario. El manejo adicional deberá ser el clínicamente indicado o de acuerdo con las recomendaciones del centro nacional de intoxicación, cuando se disponga de ellas.

Se sabe que cabotegravir se enlaza fuertemente a proteínas en plasma; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a retirar el medicamento del cuerpo. El manejo de la sobredosis de inyección de VOCABRIA debe tomar en cuenta la exposición prolongada al medicamento tras la inyección (ver Advertencias y Precauciones).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión PDS11/IP109 de 16 de Julio de 2024 y la información para prescribir Versión PDS11/IP109 de 16 de Julio de 2024, allegados mediante Radicados No. 20241306062, 20241306071

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.11.1 UROXACIN® 200 MG

Expediente : 205256
Radicado : 20241218828
Fecha : 27/08/2024
Interesado : FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

Composición: Cada tableta contiene fenilazopiridina 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico de las vías urinarias bajas.

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

- Modificación de condición de venta

Nueva condición de venta:

Venta sin fórmula médica o Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241218828 se solicita modificación de la condición de venta del producto UROXACIN® principio activo fenilazopiridina 200 mg tabletas, en la indicación “*Analgésico de las vías urinarias bajas*”. La Sala considera que la indicación solicitada requiere diagnóstico y seguimiento médico, por cuanto suele ser una manifestación de cuadros infecciosos, los cuales puede enmascarar; por lo anterior, no cumple con los criterios estipulados en los numerales 2 y 8 del artículo 1 de la Resolución 0886 del 2004.

La Sala recomienda mantener la condición de venta: Bajo prescripción médica.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 PIPOTIAZINA PALMITATO 25MG/1ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20241267665
Fecha : 16/10/2024
Interesado : Sandre Farma S.A.S.

Solicitud: SANDRE FARMA S.A.S solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la exclusión del medicamento pipotiazina palmitato 25 mg/1ml del listado de medicamentos vitales no disponibles. Este principio activo fue incluido en el Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.2 de la Sala Especializada de Medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241267665 se solicita la exclusión del medicamento pipotiazina palmitato 25 mg/1ml del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND).

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento pipotiazina palmitato 25 mg/1ml, teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias.
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”*
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que *“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles”* y *“Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”*
4. Los antecedentes del medicamento pipotiazina palmitato 25mg/1ml solución inyectable, incluyen:
 - El medicamento pipotiazina palmitato 25 mg/1ml, se encuentra incluido en normas farmacológicas 19.16.0.0.N10
 - El principio activo pipotiazina palmitato 25 mg/1ml, tiene como indicación: Neuroléptico.

La pipotiazina palmitato hace parte de un grupo de fármacos antipsicóticos también denominados neurolépticos de primera generación o antipsicóticos típicos. El mecanismo de acción de este medicamento se encuentra relacionado con el bloqueo postsináptico de los receptores de dopamina D2 en el sistema mesolímbico del sistema nervioso central. Se clasifica dentro del grupo de fenotiazinas dentro de las que se encuentran

(clorpromazina, levomepromazina, promazina, periciazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina y trifluoperazina)¹.

Este grupo de medicamentos tiene una efectividad similar en el tratamiento de los síntomas agudos psicóticos con respecto a los antipsicóticos de segunda generación. Sin embargo, difieren en cuanto a sus efectos adversos. Los antipsicóticos de primera generación ejercen efectos significativos sobre los receptores 5-HT_{2A}, alfa-1, histamínicos y muscarínicos, lo que determina su perfil de eventos adversos. Están asociados con aumento de peso, efectos sedativos y tienen alto riesgo de presentar efectos adversos extrapiramidales, incluyendo distonía, bradicinesia, rigidez, temblor, síndrome neuroléptico maligno (SNM) y discinesia tardía¹.

Revisada la base de registro sanitario de medicamentos, es posible determinar que, para los demás principios activos del grupo de las fenotiazinas, se encuentra la siguiente información:

- Clorpromazina: Sin registros sanitarios vigentes.
- Promazina: Sin registros sanitarios.
- Periciazina: Sin registros sanitarios.
- Flufenazina: Sin registros sanitarios vigentes.
- Perfenazina: Sin registros sanitarios vigentes.
- Proclorperazina: Sin registros sanitarios.
- Levomepromazina cuenta con los siguientes registros vigentes:

Expediente	Producto	Concentración	Forma Farmacéutica	Indicación
19918131	SINOGAN®	25 mg	Tableta recubierta	Neuroléptico
19921589	SINOGAN®	40 mg/mL	Solución oral	Neuroléptico
19943590	LEVOMEPROMAZINA	100 mg	Tableta recubierta	Neuroléptico
19953848	LEVOMEPROMAZINA	100 mg	Tableta recubierta	Neuroléptico
19953957	LEVOMEPROMAZINA	25 mg	Tableta recubierta	Neuroléptico
19959695	LEVOMEPROMAZINA	40 mg/mL	Solución oral	Neuroléptico
19973772	LEVOMEPROMAZINA	25 mg	Tableta recubierta	Neuroléptico
19977387	LEVOMEPROMAZINA	40 mg/mL	Solución oral	Neuroléptico

¹ Ameer MA, Patel P, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. [Updated 2024 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459150/>

20220614	ADRENOLYT®	40 mg/mL	Solución oral	Neuroléptico
----------	------------	----------	---------------	--------------

Sin embargo, ninguno de ellos en la forma farmacéutica solución inyectable.

- La Salas Especializadas de la Comisión Revisora, se revisaron los registros sanitarios disponibles y se solicitó la respectiva matriz de disponibilidad al titular, evidenciando la siguiente información:

Registros sanitarios vigentes para PIPOTIAZINA PALMITATO 25MG/1ML SOLUCIÓN INYECTABLE:

Registro Sanitario	Producto	Titular	Estado del registro sanitario
INVIMA2023M-0016716-R1	NEUROVAN®	SANDRE FARMA S.A.S	Vigente
INVIMA2019M-0015219-R1	PIPOTIAZINA 25MG/ML	SALUS PHARMA LABS. S.A.S	Temporalmente no comercializado - vigente

Revisada la matriz de disponibilidad solicitada para el medicamento el día 25/11/2024, este titular cuenta con la siguiente información:

Canal comercial:

CAPACIDAD (PRODUCCIÓN// IMPORTACIÓN) MÁXIMA MENSUAL EN (UMD): 40000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN NOVIEMBRE DEL AÑO 2024 CANAL COMERCIAL: 10000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN DICIEMBRE DEL AÑO 2024 CANAL COMERCIAL: 20000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN ENERO DEL AÑO 2025 CANAL COMERCIAL: 20000 unidades.

Canal institucional:

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN FEBRERO DEL AÑO 2025 CANAL COMERCIAL: 20000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN NOVIEMBRE DEL AÑO 2024 CANAL INSTITUCIONAL: 40000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN DICIEMBRE DEL AÑO 2024 CANAL INSTITUCIONAL: 40000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN ENERO DEL AÑO 2025 CANAL INSTITUCIONAL: 40000 unidades.

UNIDADES DISPONIBLES PARA COMERCIALIZACIÓN (UMD) EN FEBRERO DEL AÑO 2025 CANAL INSTITUCIONAL: 40000 unidades.

292

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 y recomienda su exclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles.

3.1.12.2 TREPROSTINILO SOLUCIÓN ESTÉRIL PARA INHALACIÓN ORAL 0,6MG/1ML

Radicado : N/A

Fecha : 19/11/2024

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión del medicamento Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6mg/1ml, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión del medicamento Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6 mg/1ml del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND).

La Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6 mg/1ml, teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias.
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”*
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que *“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas*

293

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. Los antecedentes del medicamento Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6 mg/1ml, incluyen:

- El medicamento Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6mg/1ml, se encuentra incluido en normas farmacológicas 7.9.0.0N60
- El principio activo Treprostinilo Solución Estéril para Inhalación Oral 0,6 mg/1ml, tiene como indicación: Es un vasodilatador de Prostaciclina indicado para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la clase III de la clasificación de la NYHA.

6. Se cuenta con un único titular con registro sanitario Temporalmente no comercializado – Vigente; por lo tanto, a la fecha no se está comercializando en el territorio nacional.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 y no recomienda su inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles.

3.1.12.3 HEPATITIS B - VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG) 20 mg / DOSIS (1 mL) SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado: 20241182064
Fecha: 19/07/2024
Interesado: NEXT PHARMA SOURCING S.A.S.

Solicitud: El Interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita la inclusión del medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis

B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (LMVND).

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima sobre el medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable, teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias.
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”*
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que *“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles”* y *“Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”*
4. Los antecedentes del medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable, incluyen:
 - El medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable, se encuentra incluido en las normas farmacológicas 18.1.1.0.N10.
 - La vacuna contra la hepatitis B, tiene como indicación, inmunización de personas expuestas a la infección causada por el virus de hepatitis B y sus sub

295

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- tipos comunes. También puede ser suministrada a pacientes infectados con virus de hepatitis C y D, para protegerlos en contra de la co-infección con hepatitis B.
- Se cuenta con 3 titular para el registro sanitario del medicamento Hepatitis B - Virus Inactivado 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable, de la cual el mayor participante manifiesta que puede abastecer el mercado.
- Se realizó seguimiento a la disponibilidad del medicamento de la referencia, obteniendo como resultado retrasos en la disponibilidad para los meses de diciembre 2024 y enero, febrero, marzo de 2025.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481/2004 y recomienda incluir de forma temporal en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

- Hepatitis B - Virus Inactivado - antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG) 20 mg / Dosis (1 mL) solución inyectable

Cabe recordar que, debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ACIDO OROTICO + OXIPURINA

Expediente: 20156929

Radicado: 20181270001 / 20201012799 / 20241035185

Fecha: 23/01/2020

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos / GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S - GIMED S.A.S

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta del interesado con radicado No. 20241035185 del 16 de febrero del 2024 frente a lo conceptuado en el acta No. 05 de 2022 numeral 3.1.13.1.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicados 20181270001 / 20201012799 / 20241035185, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta a los

296

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2022 numeral 3.1.13.1., en la que se recomendó solicitar “...que los titulares con la asociación ácido orótico + oxipurina deben allegar información clínica que respalde, a la luz del estado del arte, la indicación “Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada” y la información farmacológica que la acompaña (Contraindicaciones, posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones)”.

En la respuesta al Auto el interesado manifiesta que se ajusta a lo aprobado en el Acta No. 12 de 1999 numeral 2.11 y que la asociación se encuentra en las Normas Farmacológicas vigentes, lo que no da respuesta a lo requerido por la Sala; en consecuencia, recomienda negar la solicitud.

Finalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de registros sanitarios de medicamentos que contengan como principio activo ácido orótico u oxipurina solos o en asociación a dosis fija, para que presenten información clínica, a la luz del estado del arte, la eficacia y seguridad en la indicación “Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada” y/o “Coadyuvante en el tratamiento de la intoxicación hepática no complicada”.

3.1.13.2 KETOCONAZOL CHAMPÚ 2%
 KETOCONAZOL CHAMPÚ 1%
 KETOCONAZOL CHAMPÚ 0,50%
 KETOCONAZOL CREMA 2%
 KETOCONAZOL POLVO TÓPICO 2%

Radicado : 20201258854
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada 100 mL de Champú Contiene 1 g (1000 mg) de Ketoconazol

Forma farmacéutica: Champú

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras), para los productos:

KETOCONAZOL CHAMPÚ 2%
KETOCONAZOL CHAMPÚ 1%
KETOCONAZOL CHAMPÚ 0,50%
KETOCONAZOL CREMA 2%
KETOCONAZOL POLVO TÓPICO 2%

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo KETOCONAZOL, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL de Champú Contiene 2 g de Ketoconazol
Cada 100 mL de Champú Contiene 1 g de Ketoconazol
Cada 100 mL de Champú Contiene 0.5 g de Ketoconazol
Cada 100g de Crema contiene 2 g de Ketoconazol
Cada 100 g de Polvo Contiene 2 g de Ketoconazol

FORMA FARMACÉUTICA:

Champú
Crema
Polvo tópico

INDICACIONES:

Tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, pitiriasis versicolor, pitiriasis capitis (caspa) y dermatitis seborreica en pacientes mayores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo (ketoconazol) o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se debe evitar el contacto con los ojos. Si accidentalmente se produjese contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar con un oftalmólogo si fuese necesario.

Cuando se haya estado en tratamiento prolongado con corticosteroides tópicos, y para evitar un posible efecto rebote, es recomendable que al inicio del tratamiento con ketoconazol se continúe con la aplicación de un corticosteroide tópico suave por la mañana y con la aplicación de este medicamento por la tarde, con el fin de disminuir de forma gradual la terapia esteroidea, durante un periodo de 2 -3 semanas.

Si ocurre una reacción que sugiera hipersensibilidad o irritación química, se debe suspender el uso de inmediato.

Debido a la naturaleza teratogénica del ingrediente activo, el ketoconazol, se debe tener precaución al administrar a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Puede existir sensibilidad cruzada con miconazol y otros imidazoles, por lo que se recomienda precaución al utilizar en pacientes con sensibilidad conocida a los imidazoles.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ketoconazol en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. No se han detectado concentraciones plasmáticas de ketoconazol tras la aplicación tópica de ketoconazol en el cuero cabelludo en mujeres no embarazadas. Se detectaron niveles plasmáticos tras la administración tópica de este medicamento en todo el cuerpo.

Los estudios (toxicidad oral) realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dadas las características de este medicamento no cabe esperar ningún efecto sobre la conducción o el uso de máquinas

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica (externa)

DOSIFICACIÓN:

Se aplicará una vez al día (preferentemente por la noche). En casos graves y según criterio del médico, esta dosificación se podrá aumentar hasta dos veces al día (mañana y noche).

La duración recomendada del tratamiento es de:

- *Tinea corporis*: 3-4 semanas
- *Tinea cruris*: 2-4 semanas
- *Tinea pedis*: 4-6 semanas
- Candidiasis cutánea: 2-3 semanas
- *Tiña versicolor*: 2-3 semanas
- Dermatitis seborreica: 2-4 semanas

En caso de no observarse mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento, se deberá comprobar que el diagnóstico es correcto.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ketoconazol en niños de 12 años o menores.

Pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones posológicas específicas para estos pacientes.

Forma de administración

Uso cutáneo.

Tras aplicar medidas generales de higiene, a fin de controlar las fuentes de infección o reinfección, se aplicará este medicamento en suficiente cantidad sobre y alrededor de las zonas afectadas de la piel.

Para el caso de champú, tratar las áreas afectadas del cuero cabelludo dejando que actúe de 3 ó 5 minutos antes de enjuagar.

INTERACCIONES:

Dado que la exposición sistémica al ketoconazol después de la aplicación tópica es baja, es poco probable que las interacciones medicamentosas sean clínicamente significativas.

REACCIONES ADVERSAS:

Con base en los datos de seguridad obtenidos de ensayos clínicos, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 1\%$ de incidencia) fueron (con su % de incidencia): prurito en el lugar de administración (2 %), sensación de quemazón en la piel (1,9 %) y eritema en el lugar de administración (1 %).

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que se han notificado con el uso, tanto en los ensayos clínicos como durante la experiencia post-comercialización e incluye las reacciones adversas mencionadas en el párrafo anterior.

Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio:

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 órgano y sistema	Reacciones Adversas al Medicamento			
	Categoría de frecuencia			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Foliculitis		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sensación de quemazón en la piel	Alopecia, textura anormal del pelo, erupción bullosa, dermatitis de contacto, exantema,	Acné, trastorno de la piel	Angioedema, cambios en el color del pelo, urticaria

		exfoliación de la piel, piel pegajosa oleosa		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el lugar de administración, prurito en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de administración, malestar en el lugar de administración, sequedad en el lugar de administración, inflamación en el lugar de administración, irritación en el lugar de administración, parestesia en el lugar de administración, reacción en el lugar de administración		

Sobredosis

Administración cutánea

La excesiva aplicación cutánea puede causar eritema, edema y sensación de quemazón, que desaparecerán tras suspender el tratamiento.

Ingestión

En el caso de ingestión accidental se aplicará la terapia sintomática apropiada. Para evitar la aspiración, no se debe provocar emesis ni realizar lavado gástrico

CONDICION DE VENTA:
Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 13.1.3.0.N10

3.1.13.3 KETAKOV® SOLUCION INYECTABLE 50 mg/mL

Expediente : 20083397
Radicado : 20201140177
Fecha : 12/08/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada vial de 10 mL de solución inyectable contiene ketamina clorhidrato equivalente a ketamina base 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 la información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta, relacionadas para el producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo KETAMINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada vial de 10 mL de solución inyectable contiene ketamina clorhidrato equivalente a ketamina base 500 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIONES:

Inductor de la anestesia y anestésico para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos de corta duración.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

La ketamina está contraindicada en personas en quienes un aumento de la presión arterial constituiría un peligro grave.

La ketamina no debe usarse en pacientes con eclampsia o preeclampsia, enfermedad coronaria o miocárdica grave, accidente cerebrovascular o trauma cerebral.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

General:

Sólo debe ser empleado en hospitales por, o bajo supervisión de, médicos expertos o cualificados en la administración de anestésicos generales, así como en el mantenimiento de vías respiratorias y en el control de la respiración.

Se recomienda tener disponible un equipo de reanimación preparado para ser utilizado.

Se recomienda administrar la dosis intravenosa de ketamina durante un período de unos 60 segundos. Una administración más rápida puede producir depresión respiratoria o apnea y una elevación de la respuesta presora.

No debe emplearse la ketamina sola para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos a nivel de la faringe, laringe o árbol bronquial debido a que los reflejos faríngeo y laríngeo permanecen activos. Si se emplea la ketamina sola debe evitarse siempre que sea posible, la estimulación mecánica de la faringe. En estos casos puede ser necesario el uso de relajantes musculares, junto con un adecuado control de la respiración.

En intervenciones quirúrgicas en las que estén implicadas vías de dolor visceral, la ketamina debe complementarse con otro agente capaz de inhibir el dolor visceral.

Cuando se utilice ketamina en pacientes ambulatorios, no se debe dar el alta hasta que la recuperación de la anestesia sea completa. Posteriormente, el paciente debe ser acompañado por un adulto.

Pueden manifestarse estados de confusión postquirúrgicos durante el período de recuperación anestésica.

Se recomienda utilizar con precaución en las siguientes condiciones:

- En alcohólicos crónicos y en pacientes con intoxicación etílica aguda.
- En pacientes con cirrosis u otros tipos de insuficiencia hepática. Debido a que la ketamina se metaboliza en el hígado, y el aclaramiento hepático es necesario para que finalicen los efectos clínicos. En pacientes con cirrosis u otros tipos de insuficiencia hepática, se debe considerar una reducción de la dosis para evitar una duración de la acción demasiado prolongada. Se han notificado resultados anormales en las pruebas de función hepática asociados al uso de ketamina, especialmente con el uso prolongado (>3 días) o con el abuso del fármaco.
- En pacientes con presión intracrenal elevada durante la preanestesia, dado que la presión puede aumentar durante la anestesia con ketamina.
- En pacientes con presión intraocular elevada (por ejemplo, glaucoma), dado que la presión intraocular puede aumentar significativamente tras una dosis única de ketamina.
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, esquizofrenia, psicosis aguda o trastornos neuróticos).
- En pacientes con porfiria aguda intermitente.
- En pacientes con antecedentes de convulsiones.
- En pacientes con hipertiroidismo o sometidos a terapia de reemplazo tiroideo (riesgo aumentado de hipertensión y taquicardia).
- En pacientes con infección pulmonar o de las vías respiratorias altas, dado que la ketamina sensibiliza el reflejo del vómito pudiendo causar laringoespasma.
- En pacientes con lesiones en la masa intracraneal, traumatismo craneoencefálico, traumatismo del globo ocular o hidrocefalia.

303

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción de salida del estado de anestesia:

En aproximadamente un 12% de los pacientes se presentan reacciones de salida del estado de anestesia. Las manifestaciones psicológicas pueden variar en severidad entre estados placenteros parecidos al sueño, imágenes vívidas, alucinaciones, pesadillas y delirio de salida (a menudo consistente en sensaciones disociativas o de flotación). En ocasiones, estos estados pueden verse acompañados de confusión, excitación y comportamiento irracional, siendo recordado por algunos pacientes como una experiencia desagradable. La duración, normalmente, no supera unas pocas horas, aunque, en algunos casos, se han presentado recurrencias hasta 24 horas después de la finalización del procedimiento diagnóstico/quirúrgico. No se conoce que el empleo de ketamina provoque secuelas psicológicas.

La incidencia de estos fenómenos de salida es menor en pacientes jóvenes (≤ 15 años) y ancianos (> 65 años). La incidencia de estos fenómenos también es menor cuando la ketamina se administra por vía intramuscular.

La incidencia de manifestaciones psicológicas durante la salida del estado de anestesia, sobre todo las observaciones parecidas al sueño y el delirio de salida, pueden reducirse empleando las dosis más bajas recomendadas de ketamina junto con diazepam intravenoso durante la inducción y el mantenimiento anestésico. Además, se puede reducir la incidencia de estas reacciones si, durante el período de recuperación anestésica, se minimiza la estimulación verbal y táctil del paciente.

Esto no excluye la monitorización de los signos vitales. Para resolver una reacción de salida grave puede requerirse el empleo de una pequeña dosis hipnótica de un barbitúrico de acción corta o ultracorta.

Cardiovascular:

Debe emplearse con precaución en pacientes con hipovolemia, deshidratación o enfermedad cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria (insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica e infarto de miocardio), debido a que la ketamina produce un incremento considerable en el consumo de oxígeno por el miocardio. Además, también debe emplearse con precaución en pacientes con taquiarritmias y con hipertensión de leve a moderada.

En pacientes con descompensación cardíaca o hipertensión la función cardíaca debe ser monitorizada durante todo el procedimiento.

Poco después de la administración se produce una elevación de la presión arterial, alcanzando su valor máximo a los pocos minutos y retornando, normalmente, a los valores preanestésicos dentro de los 15 minutos postadministración. La mediana de la elevación máxima de la presión arterial en los ensayos clínicos ha oscilado entre el 20 y el 25% de los valores preanestésicos.

Dependiendo de las condiciones del paciente, esta elevación de la presión arterial puede considerarse como un efecto beneficioso, o en otros, una reacción adversa.

Uso a largo plazo:

No está indicado ni recomendado para uso a largo plazo.

Se han notificado casos de cistitis, incluida cistitis hemorrágica, lesión renal aguda, hidronefrosis y trastornos ureterales en pacientes que usan ketamina a largo plazo, especialmente en el contexto del abuso de ketamina. Estas reacciones adversas se presentan en pacientes que reciben tratamiento con ketamina a largo plazo tras un periodo que va desde 1 mes hasta varios años.

También se ha notificado hepatotoxicidad como daño hepático mixto, daño hepático colestásico y dilatación biliar en pacientes con un uso prolongado (> 3 días).

Abuso y dependencia de drogas:

Se recomienda precaución en la prescripción y administración de ketamina debido a que está documentado su empleo como droga de abuso. Se ha notificado que la ketamina se usa como una droga. Los informes sugieren que la ketamina produce una variedad de síntomas que incluyen, entre otros, analepsia, alucinaciones, disforia, ansiedad, insomnio o desorientación. También se han notificado otros efectos adversos: consulte “Uso a largo plazo”.

La dependencia y tolerancia a la ketamina pueden aparecer en personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas. Por lo tanto, la ketamina se debe prescribir y administrar con precaución.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han llevado a cabo ensayos clínicos durante el embarazo. No se ha establecido el uso seguro de ketamina durante el embarazo, por lo que no se recomienda su empleo. La ketamina atraviesa la barrera placentaria con facilidad. Algunos neonatos que han estado expuestos a ketamina a dosis intravenosas de la madre $\geq 1,5$ mg/Kg durante el parto, han sufrido depresión respiratoria y una puntuación baja en la prueba Apgar, necesitando reanimación.

A dosis intravenosas superiores a 2 mg / kg se han observado aumentos importantes en la presión arterial de la madre y el tono uterino.

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de ketamina durante la lactancia, por lo que no se recomienda su empleo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa o de precisión ni realizar actividades de riesgo en las 24 horas posteriores (o más, dependiendo de la dosis de ketamina y/o del empleo de otros fármacos) a la anestesia. En aquellos casos en los que el alta del paciente sea rápida, se debe considerar la duración del efecto de la ketamina y de los otros fármacos empleados para llevar a cabo la anestesia.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular o intravenosa

DOSIFICACIÓN:

Adultos, personas mayores (mayores de 65 años) y niños:

Para cirugía en pacientes mayores, se ha demostrado que la ketamina es adecuada, ya sea sola o complementada con otros agentes anestésicos.

Preparativos preoperatorios:

Se puede utilizar como agente anestésico único incluso cuando el estómago no esté vacío aunque, debido al riesgo de aspiración, sólo se deberá utilizar cuando a juicio del facultativo se considere que los beneficios compensan los posibles riesgos.

Siempre se debe recomendar al paciente que no ingiera nada por vía oral durante, al menos, las 6 horas previas a la anestesia, debido a que no es posible predecir la necesidad de tener que administrar agentes complementarios y relajantes musculares.

La premedicación con un agente anticolinérgico (atropina, escopolamina) u otro agente antisialogogo a un intervalo adecuado antes de la inducción anestésica, permite reducir la hipersalivación inducida por ketamina y evitar así dificultades respiratorias. El midazolam, diazepam, lorazepam o flunitrazepam, utilizados como premedicantes o como complemento de la ketamina, han demostrado ser efectivos para reducir la incidencia de reacciones de emergencia.

Inicio y duración

Al igual que con otros agentes anestésicos generales, la respuesta individual a la ketamina varía dependiendo de la dosis, la vía de administración, la edad del paciente y el uso concomitante de otros agentes, por lo que la recomendación de dosis no puede ser absolutamente fija. La dosis debe ajustarse a las necesidades del paciente.

Debido a la rápida inducción tras la inyección intravenosa, el paciente debe estar en una posición apoyada durante la administración. Una dosis intravenosa de 2 mg/kg de peso corporal generalmente produce anestesia quirúrgica en 30 segundos tras la inyección, y el efecto anestésico suele durar entre 5 y 10 minutos. Una dosis intramuscular de 10 mg/kg de peso corporal generalmente produce anestesia quirúrgica en 3 a 4 minutos tras la inyección, y el efecto anestésico suele durar entre 12 y 25 minutos. El retorno a la conciencia es gradual.

A. Ketamina como único agente anestésico

Infusión intravenosa

El uso de ketamina mediante infusión continua permite ajustar más estrechamente la dosis, reduciendo así la cantidad de fármaco administrado en comparación con la administración intermitente. Esto da como resultado un tiempo de recuperación más corto y una mejor estabilidad de los signos vitales.

Una solución que contenga 1 mg/ml de ketamina en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% es adecuada para administración por infusión.

Inducción de anestesia general

Una infusión correspondiente a 0.5 – 2 mg/kg como dosis total de inducción.

Mantenimiento de la anestesia

La anestesia se puede mantener utilizando una infusión de microgotas de 10 - 45 microgramos/kg/min (aproximadamente 1 – 3 mg/min).

La tasa de infusión dependerá de la reacción y respuesta del paciente a la anestesia. La dosis requerida puede reducirse cuando se utiliza un agente bloqueador neuromuscular de acción prolongada.

Inyección Intermitente

Inducción

Vía intravenosa

La dosis inicial de ketamina administrada por vía intravenosa puede variar entre 1 mg/kg y 4.5 mg/kg (en términos de base de ketamina). La cantidad promedio necesaria para producir 5 a 10 minutos de anestesia quirúrgica ha sido de 2.0 mg/kg. Se recomienda que

la administración intravenosa se realice lentamente (durante un período de 60 segundos). La administración más rápida puede resultar en depresión respiratoria y una respuesta presora aumentada.

Dosis en Obstetricia

En obstetricia, para el parto vaginal o en cesárea, se recomiendan dosis intravenosas de entre 0.2 y 1.0 mg/kg.

Vía intramuscular

La dosis inicial de ketamina administrada por vía intramuscular puede variar entre 6.5 mg/kg y 13 mg/kg (en términos de base de ketamina). Se ha utilizado una dosis inicial baja intramuscular de 4 mg/kg en maniobras y procedimientos diagnósticos que no involucren estímulos dolorosos intensos. Una dosis de 10 mg/kg generalmente produce entre 12 y 25 minutos de anestesia quirúrgica.

Dosis en insuficiencia hepática

Se deben considerar reducciones de la dosis en pacientes con cirrosis u otros tipos de alteración hepática.

Mantenimiento de la anestesia general

El alivio de la anestesia puede indicarse por nistagmo, movimientos en respuesta a estimulación y vocalización. La anestesia se mantiene mediante la administración de dosis adicionales de ketamina por vía intravenosa o intramuscular.

Cada dosis adicional será de $\frac{1}{2}$ a la dosis completa de inducción recomendada para la vía seleccionada para el mantenimiento, independientemente de la vía utilizada para la inducción.

Cuanto mayor sea la cantidad total de ketamina administrada, más largo será el tiempo hasta la recuperación completa.

Pueden ocurrir movimientos sin propósito y tónicos-clónicos de las extremidades durante el curso de la anestesia. Estos movimientos no implican un plano ligero de anestesia y no indican la necesidad de dosis adicionales del anestésico.

B. Ketamina como agente de inducción previo al uso de otros anestésicos generales

La inducción se realiza mediante una dosis completa intravenosa o intramuscular de ketamina, como se definió anteriormente. Si la ketamina se ha administrado por vía intravenosa y el anestésico principal es de acción lenta, puede ser necesaria una segunda dosis de ketamina de 5 a 8 minutos después de la dosis inicial. Si la ketamina se ha

administrado por vía intramuscular y el anestésico principal es de acción rápida, la administración del anestésico principal puede retrasarse hasta 15 minutos después de la inyección de ketamina.

C. Ketamina como suplemento de agentes anestésicos

La ketamina es clínicamente compatible con los agentes anestésicos generales y locales comúnmente utilizados, siempre que se mantenga un intercambio respiratorio adecuado. La dosis de ketamina para usarse junto con otros agentes anestésicos generalmente está en el mismo rango que la dosis indicada anteriormente; sin embargo, el uso de otro agente anestésico puede permitir una reducción en la dosis de ketamina.

D. Manejo de pacientes en recuperación

Tras el procedimiento, el paciente debe ser observado pero dejado tranquilo. Esto no excluye el monitoreo de los signos vitales. Si durante la recuperación el paciente muestra alguna indicación de delirio de emergencia, se puede considerar el uso de diazepam (5 a 10 mg IV en un adulto). Una dosis hipnótica de un tiobarbitúrico (50 a 100 mg IV) puede usarse para terminar con reacciones severas de emergencia. Si se emplea cualquiera de estos agentes, el paciente puede experimentar un período de recuperación más largo.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de barbitúricos y/o agonistas opiáceos con ketamina puede prolongar el tiempo de recuperación, así como con las benzodiazepinas usadas en la premedicación. Diazepam aumenta la vida media de la ketamina y prolonga sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, puede que sea necesario ajustar la dosis.

La ketamina puede potenciar los efectos bloqueantes neuromusculares del atracurio y la tubocurarina, pudiendo presentarse incluso depresión respiratoria con apnea.

El uso concomitante de anestésicos halogenados y ketamina puede prolongar la semivida de eliminación de ketamina y, por tanto, retrasar la recuperación de la anestesia. El uso simultáneo de ketamina (especialmente a altas dosis o cuando se administra rápidamente) con anestésicos halogenados puede incrementar el riesgo de aparición de bradicardia, hipotensión o disminución del gasto cardíaco.

El uso de ketamina con otros depresores del sistema nervioso central (ej: etanol, fenotiazinas, antagonistas de los receptores H₁ sedantes, o relajantes musculares) puede potenciar la depresión del sistema nervioso central y/o incrementar el riesgo de aparición de depresión respiratoria. El uso concomitante de ketamina y otros ansiolíticos, sedantes e hipnóticos puede requerir el empleo de dosis reducidas de ketamina.

La ketamina antagoniza el efecto hipnótico del tiopental.

La administración de ketamina a pacientes que estén recibiendo hormonas tiroideas aumenta el riesgo de desarrollo de hipertensión y taquicardia.

El uso concomitante de ketamina con agentes antihipertensivos, incrementa el riesgo de desarrollar hipotensión.

Los simpaticomiméticos (de acción directa o indirecta) y la vasopresina pueden aumentar los efectos simpaticomiméticos de la ketamina.

El uso concomitante con ergometrina puede conducir a un aumento de la presión arterial. Con la administración concomitante de ketamina y teofilina o aminofilina, puede observarse una reducción significativa del umbral convulsivante. Se han notificado convulsiones de tipo extensor de forma impredecible con la administración concomitante de estos fármacos.

Los fármacos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A4 reducen normalmente el aclaramiento hepático, lo que produce un aumento de la concentración plasmática de los medicamentos que actúan como sustrato de la CYP3A4, como la ketamina. Cuando se administran conjuntamente ketamina y fármacos inhibidores de la enzima CYP3A4, puede ser necesario reducir la dosis de ketamina para conseguir la respuesta clínica deseada.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se presentan de acuerdo con la clasificación por órganos y frecuencias del sistema MedDRA, usando los siguientes criterios: 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 órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal
	Poco frecuentes	Ansiedad
	Raras	Delirio*, desorientación*, alucinaciones recurrentes (flashback)*, disforia*, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Nistagmus, hipertonía, movimientos clónicos tónicos
Trastornos oculares	Frecuentes	Diplopía
	No conocidas	Aumento de la presión intraocular

Trastornos cardiacos	Frecuentes	Aumento de la tensión arterial , aumento de la frecuencia cardiaca
	Poco frecuentes	Bradicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Aumento de la frecuencia respiratoria
	Poco frecuentes	Depresión respiratoria, laringoespasma
	Raras	Trastorno obstructivo de las vías respiratorias*, apnea*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos
	Raras	Hipersecreción salival *
Trastornos hepatobiliares	No conocidas	Resultados anormales en las pruebas de función hepática*, lesión hepática inducida por fármacos *, **
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, erupción morbiliforme
Trastornos renales y urinarios	Raras	Cistitis hemorrágica*, ***, cistitis*, ***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes	Dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección

* Reacciones adversas identificadas durante el uso post-comercialización.

** Uso durante un periodo prolongado (> 3 días) o abuso del fármaco

*** Uso a largo plazo (de 1 mes a varios años), especialmente en el contexto del abuso de ketamina.

En situaciones de abuso de este medicamento también se han notificado casos de cistitis, incluyendo cistitis hemorrágica.

Sobredosis

Ketamina posee un amplio margen de seguridad. Varios casos de administración intencionada de hasta 10 veces la dosis normalmente requerida, cursaron con recuperaciones prolongadas pero completas.

En caso de sobredosis de ketamina, o de velocidad de administración demasiado rápida, puede producirse depresión respiratoria, en cuyo caso se requiere ventilación asistida. Para la asistencia de la respiración, es preferible la ventilación mecánica a la administración de analépticos, dado que la ventilación mecánica permite proporcionar la saturación adecuada de oxígeno en la sangre y la eliminación del dióxido de carbono.

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:
19.5.0.0.N10

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 FIBRINÓGENO COAGULABLE POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 1G/VIAL

Radicado : 20241281908
Fecha : 31/10/2024
Interesado : BIOSPIFAR S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2024 SEM Séptima parte numeral 3.1.12.1, en el que la Sala Especializada de Medicamentos indica la exclusión del medicamento Fibrinógeno humano polvo para reconstituir a solución inyectable 1.5g/100 mL, del listado de vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en mediante Acta No. 01 de 2024 SEM Séptima parte numeral 3.1.12.1, en el sentido de señalar que, el medicamento excluido del listado de vitales no disponibles corresponde a Fibrinógeno Coagulable Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable 1g/vial.

3.4.2 CRISOM® 50 mg. TABLETAS RECUBIERTAS CRISOM® 100 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20198914
Radicado : 20211166342 / 20231254331
Fecha : 27/09/2023
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S
Fabricante : ALTEA FARMACÉUTICA S.A

Solicitud: El grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar del Acta No. 02 DE 2024 de la SEM Tercera parte numeral 3.1.7.17., en el sentido de incluir la aprobación de los estudios de bioexención para el producto Crisom® 100 mg tabletas recubiertas (sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg tabletas recubiertas).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 DE 2024 de la SEM Tercera parte numeral 3.1.7.17., en el sentido de recomendar aprobar los estudios de bioexención del producto Crisom® 50 mg Tabletas Recubiertas (Sitagliptina fosfato monohidrato 50 mg tabletas recubiertas) y Crisom® 100 mg Tabletas Recubiertas (Sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg tabletas recubiertas) fabricados por Altea Farmacéutica S.A, con domicilio en Calle 10 No. 65 – 28. Bogotá D.C.; frente al

312

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

producto de referencia Januvia® (Sitagliptina fosfato monohidrato 25 mg) tabletas recubiertas, fabricado por Merck Sharp & Dohme, Reino unido.

Siendo las 16:00 del día 31 de enero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual