



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 08 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 21, 22, 23 DE JUNIO DE 2022

AGENDA FEBRERO CORTE I COVID

AGENDA FEBRERO CORTE II COVID

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.13 Unificaciones

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 07 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 NIFEDIPINO 30 MG CAPSULAS

Expediente : 20019956
Radicado : 20211058083 / 20211126445
Fecha : 29/06/2021
Interesado : LABORATORIOS RICHMOND COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS RICHMOND COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada capsula contiene nifedipino 30mg

Forma farmacéutica: capsula de liberación controlada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Teniendo en cuenta que los estudios de bioequivalencia (BE) están diseñados para comparar el desempeño *in vivo* de un producto multifuente con el de un producto de referencia y con el propósito de obtener evidencia clínica de la seguridad y eficacia del producto multifuente. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar los estudios *in vivo* en condiciones de ayuno y posprandial del medicamento test Nifedipino 30mg cápsulas de liberación prolongada frente al medicamento de referencia, esto de conformidad con los requerimientos dispuestos en el artículo 7 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016:**

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios farmacocinéticos de Biodisponibilidad (BD) comparativa (bioequivalencia) en humanos.

- Allegar certificado de BPM del laboratorio fabricante del medicamento test.
- Allegar certificados analíticos de los medicamentos evaluados en los estudios, aclarar el tamaño del lote del medicamento test; recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*
- Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado con la información relacionada de los estudios para la evaluación de bioequivalencia *in vivo* del fármaco nifedipino 30mg cápsula de liberación prolongada.
- Allegar informe de validación completo para la determinación *in vivo* de nifedipino en plasma, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 7.5 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación de los parámetros y el criterio de aceptación de cada parámetro.
- Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la cuantificación de nifedipino en plasma de los sujetos participantes de los estudios en condiciones de ayuno y posprandial.
- Allegar copia de los informes estadísticos donde se evidencien los resultados obtenidos de la evaluación de los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos: test y referencia. Allegar soporte estadístico o bibliográfico de la selección del tamaño de la muestra para la realización de las evaluaciones de bioequivalencia *in vivo*.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 ARIXTRA® 7.5 MG /0.6 ML ARIXTRA 2,5 MG / 0,5 ML

Expediente : 19968360 / 19928346
Radicado : 20211244957 / 20211244928
Fecha : 19/11/2021
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

- Cada jeringa prellenada contiene fondaparinux sodico 7,5mg
- Cada jeringa prellenada contiene fondaparinux sodico 2,5mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: (Expediente No. 19968360)

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas importantes de las extremidades inferiores, como: - fractura de cadera, incluida profilaxis extendida; - cirugía de reemplazo de rodilla; - cirugía reemplazo de cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en pacientes sometidos a cirugías abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar (ep) aguda. Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado de angina de pecho inestable, o por infarto de miocardio son evaluación del segmento st (ai/ imsesst), para prevenir la muerte, un infarto de miocardio o el desarrollo de isquemia resistente al tratamiento. Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad para todas las causas en pacientes que padecen ai/ imsesst. Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado por infarto de miocardio con evaluación del segmento st (imest), para prevenir la muerte y un reinfarcto de miocardio en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con agentes trombolíticos, o que no vayan a recibir inicialmente alguna otra forma de terapia de revascularización. Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes que padecen imest.

Tratamiento de adultos con trombosis venosa profunda (tvp) aguda y tratamiento del embolismo pulmonar (ep) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

Indicaciones (Expediente No. 19928346)

- para la presentación 2.5mg/0.5ml:
- " prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.
- " prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





" prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de etv y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas

" tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento st (ai/imsest) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (icp) urgente (< 120 min.)

" tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento st (imcest) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

" tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.

- para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Tratamiento de adultos con trombosis venosa profunda (tvp) aguda y tratamiento del embolismo pulmonar (ep) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min para la presentación de 2.5mg/0.4ml y < 30 ml/min para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombólisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





adquiridos (por ejemplo, número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

- para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Para la prevención de etv, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores gpiib/iiia , heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (hbpm).

Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina k debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5.

Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los aines. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de ai/imsest e imcest, fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores gpiib/iiia o trombolíticos).

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial - fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

Icp y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con imcest sometidos a icp primaria, antes ni durante la icp. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la icp urgente, en pacientes con ai/imsest y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento st, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con ai/imsest e imcest sometidos a icp no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la icp, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía. Por ello, se debe utilizar el adyuvante hnf en icp no-primario, de acuerdo con la práctica médica estándar.

Pacientes con trombosis venosa superficial - se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir tvp concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con tvp concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo.

- para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (<3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores gpiib/iiia, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (hbpm). Durante el tratamiento de la tvp, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina k debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los aines. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente.

El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la tvp y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas. Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la tvp o ep y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente.

Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la tvp fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de hnf en el tratamiento de ep fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Bajo peso corporal

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



O prevención de etv y tratamiento de ai/imsest e imcest - los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

O tratamiento de trombosis venosa superficial - no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Insuficiencia renal

- para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

O profilaxis de etv - los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado. Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.

O tratamiento de ai/imsest e imcest - existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con ai/imsest e imcest y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.

O tratamiento de trombosis venosa superficial -fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

- para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la tvp o ep con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de tvp fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de hnf en el tratamiento de ep fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (>100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Insuficiencia hepática grave

O prevención de etv y tratamiento de ai/imsest e imcest - no es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.

O tratamiento de trombosis venosa superficial -no hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparinas (tih). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con tih tipo ii. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con tih tipo ii. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de tih en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de tih.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio- fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

- lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

- fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión v.Jun2021
- Información para prescribir versión v.Jun2021

Nueva dosificación

Posología

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que, en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales.

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual.

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)
En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos
En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Para la presentación 2.5mg/0.5ml: Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia.

Insuficiencia renal

- Profilaxis de ETV - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. (ver sección 4.3). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Insuficiencia hepática

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad.

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Para la presentación 2.5mg/0.5ml y 7.5mg/0.6ml:

- Administración subcutánea

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min para la presentación de 2.5mg/0.4mL y < 30 ml/min para la presentación 7.5mg/0.6ml).

Nuevas precauciones o advertencias

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo, número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, Fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía (ver estudios clínicos en sección 5.1). Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no- primaria, de acuerdo con la práctica médica estándar (ver posología en sección 4.2).

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral (ver secciones 4.2 y 5.1).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5% y 6,5%, respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Bajo peso corporal

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. Fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población.

Insuficiencia renal

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- Profilaxis de ETV - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado. Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Insuficiencia hepática grave

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de TIH.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal). Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST).

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado.

Para la prevención de TEV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero-vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	<i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea <i>Raras:</i> mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos <i>Raras:</i> dolor abdominal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada, aumento de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Raras:</i> rash eritematoso, prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor, edema <i>Raras:</i> reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

En la experiencia post- comercialización se han notificado casos raros de gastritis, estreñimiento, diarrea y bilirrubinemia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización.

Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que, en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales.

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual.

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

- **Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)**
En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- **Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos**
En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar fondaparinux en las 24 h

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Para la presentación 2.5mg/0.5ml: Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia.

Insuficiencia renal

- **Profilaxis de ETV - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).**
- **Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.**
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. (ver sección 4.3). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe**

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Insuficiencia hepática

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad.

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Para la presentación 2.5mg/0.5ml y 7.5mg/0.6ml:

- **Administración subcutánea**

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- **Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)**

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Nuevas Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**

- **hemorragia significativa, clínicamente activa**
- **endocarditis bacteriana aguda**

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min para la presentación de 2.5mg/0.4mL y < 30 ml/min para la presentación 7.5mg/0.6ml).

Nuevas precauciones o advertencias

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo, número de plaquetas $< 50.000/mm^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, Fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía (ver estudios clínicos en sección 5.1). Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no-primaria, de acuerdo con la práctica médica estándar (ver posología en sección 4.2).

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral (ver secciones 4.2 y 5.1).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico,

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-7 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5% y 6,5%, respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Bajo peso corporal

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.**

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. Fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población.

Insuficiencia renal

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- **Profilaxis de ETV - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado. Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.**
- **Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.**
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.**

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Insuficiencia hepática grave

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de TIH.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal). Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST).

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado.

Para la prevención de TEV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Para la presentación 7.5mg/0.6ml:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero-vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	<i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea <i>Raras:</i> mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos <i>Raras:</i> dolor abdominal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada, aumento de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Raras:</i> rash eritematoso, prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor, edema <i>Raras:</i> reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

En la experiencia post- comercialización se han notificado casos raros de gastritis, estreñimiento, diarrea y bilirrubinemia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización.

Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com

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

Finalmente, 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

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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.

Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado retirar de la indicación los siguientes textos:

“(...) infarto de miocardio son evaluación del segmento st (ai/ imsesst), para prevenir la muerte, (...) Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad para todas las causas en pacientes que padecen (...) para prevenir la muerte y un reinfarto de miocardio en aquellos pacientes (...) Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes (...)”

**3.1.9.2 DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 8 MG/2ML
DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 4 MG/ML**

Expediente : 20099302 / 19959764

Radicado : 20211265597 / 20211265562

Fecha : 02/12/2021

Interesado : GENFAR S.A

Composición:

- Cada ampolla de 2mL contiene dexametasona fosfato sódico 8,745 mg equivalente a dexametasona fosfato 8,0 mg

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Cada ampolla de 1mL contiene dexametasona fosfato sódico 4,372 mg equivalentes a dexametasona fosfato 4,0 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

El uso de dexametasona solución inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se ha informado de la producción de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Estas reacciones, aunque se producen en raras ocasiones en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco, son más comunes.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por tanto, el uso de dexametasona solución inyectable está contraindicado, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico adecuado y esté sometido a una estricta vigilancia médica, en infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas, tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes, sarampión y varicela.

La administración de vacunas con virus vivos, incluyendo la viruela, está contraindicada en personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden evitar la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos). No obstante, pueden emprenderse procedimientos de inmunización en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia del reemplazo, por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

infecciones dentro o alrededor del área a ser tratada.

artritis bacteriana.

brote de psoriasis dentro del margen.

infecciones generales graves.

diátesis hemorrágica (espontánea o como resultado de anticoagulantes).

necrosis ósea no vascularizada.

inestabilidad de la articulación a ser tratada.

calcificación periarticular.

ruptura de tendón.

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





articulación de charcot.

Así mismo, se desaconseja el tratamiento prolongado con dexametasona en la enfermedad cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica o esofagitis, diabetes y herpes simple ocular.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución y monitoreo adecuado en pacientes con: insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis(concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con dexametasona) , tromboembolismo, trastornos convulsivos.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismo.

Se ha reportado cardiomiopatía hipertrófica tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en neonatos prematuros. En lactantes que reciben glucocorticoesteroides sistémicos, se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la estructura y función del miocardio.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia.

Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) Durante el tratamiento con dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis b, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- infecciones virales agudas (hepatitis b, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).
- hepatitis activa crónica con hbsag.
- aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.
- micosis sistémica y parasitosis (p. Ej. Nematodiasis).
- en los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito.
- poliomielitis.
- linfadenitis después de la vacunación con bcg.
- infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- en pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- úlceras gastrointestinales.
- osteoporosis.
- insuficiencia cardíaca grave.
- hipertensión mal controlada.
- diabetes mellitus mal controlada.
- trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Puede producirse bradicardia en dosis altas de dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) Puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado.

Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (slt) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de slt, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (cscr). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente. Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/ml y 8mg/ml por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_DEXAMETHASONA_INY_4MG-ML & 8MG-2ML_PIL_L. Fecha de revisión 18 de noviembre del 2021 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión CO_DEXAMETHASONA_INY_4MG-ML & 8MG-2ML_PI_L. Fecha de revisión 18 de noviembre del 2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva Dosificación / posología

Posología

Dexametasona Fosfato solución inyectable contiene 4 mg y 8 mg de dexametasona Fosfato por ampolla de 1 mL y 2 mL respectivamente, para ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos. Puede ser

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico o suero glucosado y administrado por goteo.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben ser individualizados en base a la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Fosfato solución inyectable es:

- a. Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo- hipofiso-suprarrenal (HHS).
- b. Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.

La dosis inicial de Dexametasona Fosfato solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg.

La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada.

Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo, cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de una ampolla (8 mg/2 mL) y luego se continuará con una ampolla de 4 mg/1 mL cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (0.5 mL de dexametasona 4mg/1mL solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar una ampolla de Dexametasona Fosfato 4mg/mL o Dexametasona Fosfato 8mg/2mL solución inyectable por vía intramuscular, el primer día, y una ampolla de dexametasona Fosfato 4mg/1mL los días segundo al cuarto y 0.5 mL (2 mg) de la ampolla los días quinto al séptimo.

Para el tratamiento de Covid-19

En pacientes adultos 7,2 mg de dexametasona fosfato (que equivalen a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa, una vez al día hasta un máximo de 10 días.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08- 0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m² expresada como dexametasona fosfato.

Para el tratamiento del Covid-19 se recomienda administrar a los pacientes pediátricos (adolescentes de por lo menos 12 años de edad) una dosis de 7,2 mg de dexametasona fosfato (que equivalen a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa una vez al día hasta un máximo de 10 días.

La duración del tratamiento debe ser determinada por la respuesta clínica y los requerimientos individuales de cada paciente.

Población de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se requiere ajuste de dosis

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varían dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lugar de la Inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg
Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6mg
Ganglios	1 - 2mg

Dexametasona fosfato solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis, insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis(concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con Dexametasona) , tromboembolismo, trastornos convulsivos.

Dexametasona puede causar episodios de parálisis hipopotasémica, especialmente en pacientes con la enfermedad de Graves y parálisis periódica familiar. Esto puede presentarse con debilidad muscular de inicio abrupto y rara vez con arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria. Dexametasona debe usarse con especial precaución en pacientes con o en riesgo de hipopotasemia ya que la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de episodios de hipopotasemia parálisis. Pacientes con antecedentes de episodios de parálisis hipopotasémica o factores de riesgo como la enfermedad de Graves. La enfermedad debe recibir Dexametasona en el entorno hospitalario y ser monitoreada de cerca para detectar la aparición de debilidad. Si la debilidad / parálisis muscular se

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acompaña de una disminución de los niveles de potasio, los pacientes deben recibir reposición de potasio. También es posible que se requiera otro tratamiento de apoyo.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismismo.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

Los recién nacidos de madres que reciben dexametasona durante el embarazo pueden tener riesgo de hipoglucemia. Se debe tener precaución en los recién nacidos y un control adecuado (p. Ej., Niveles de glucosa en sangre) cuando se administra dexametasona durante el embarazo.

Cuando se interrumpe la administración de corticosteroides a largo plazo, debe hacerse de forma gradual. Los riesgos asociados con la interrupción repentina son la exacerbación o la recurrencia de la enfermedad, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

El síndrome de abstinencia de esteroides puede presentarse con una amplia gama de signos y síntomas, sin embargo, los síntomas típicos incluyen fiebre, anorexia, náuseas, letargo, malestar general, artralgias, descamación de la piel, debilidad, hipotensión, y adelgazamiento.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) durante el tratamiento con Dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de Dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con Dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis B, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con Dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con Dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- Infecciones virales agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).
- Hepatitis activa crónica con HBsAg.
- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.
- Micosis sistémica y parasitosis (p. ej. nematodiasis).
- En los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito. Poliomiелitis.
- Linfadenitis después de la vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con Dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- Úlceras gastrointestinales.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.
- Glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.
- Úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede producirse bradicardia en dosis altas de Dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado.

Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

No debe interrumpirse la administración de corticosteroides sistémicos en pacientes que ya están siendo tratados con corticosteroides sistémicos (orales) por otros motivos (p.e. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), pero que no requieren oxígeno suplementario.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

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

En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas. Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo- beneficio.

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente.

Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/mL y 8mg/mL por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con Dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de Dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretermino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	infecciones enmascaradas, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones virales, infecciones micóticas, bacterianas, parasitarias y oportunistas, activación de estrongiloidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfopenia, eosinopenia, policitemia, leucocitosis moderada
	No conocida	síndrome de lisis tumoral en asociación con dexametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea
	Poco frecuentes	reacción alérgica generalizada,
	No conocida	Reacciones anafilácticas graves con arritmia, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, estado de inmunosupresión.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hiper glucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.
	Poco frecuentes	Amenorrea
	No conocida	Síndrome de abstinencia de esteroides (ver sección 4.4). Crisis de feocromocitoma, retraso del crecimiento en niños
Trastornos del metabolismo y	Frecuentes	Polifagia

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
	No conocida	Diabetes mellitus, reducción de la tolerancia a la glucosa, retención de sodio y agua, hipopotasemia, episodios de parálisis hipopotasémica (ver sección 4.4), hipocalemia, alcalosis metabólica. aumento del apetito, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	No conocida	convulsiones, depresión cuando se interrumpe el tratamiento, euforia, nerviosismo, episodios de manía, insomnio, tendencias suicidas, psicosis, alucinaciones, ansiedad, delirio o confusión.
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	pseudotumor cerebro (especialmente en niños), epilepsia latente con aumento del riesgo de crisis con epilepsia patente y lipomatosis epidural.
	Poco frecuentes	Hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	No conocida	Cardiomiopatía en recién nacidos prematuros.
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
	No conocida	Coriorretinopatía, visión borrosa, glaucoma, deterioro de los síntomas en úlceras corneales, aumento de la susceptibilidad a inflamaciones virales, bacterianas y fúngicas en el ojo, empeoramiento de inflamaciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación de la esclerótica iatrogénica, exoftalmos
	Frecuentes	Con dosis altas, sofocos

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares	No conocida	Aumento del riesgo de arteriosclerosis, vasculitis, aumento de la fragilidad capilar.
	Poco frecuentes	Tromboembolismo, edema, hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Con dosis altas: úlcera gástrica
	No conocida	úlceras pépticas, úlceras en el intestino delgado, hemorragias gastrointestinales y perforaciones, molestias gastrointestinales leves tales como náuseas y vómitos, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.
	Poco frecuentes	Sudoración
	No conocida	hipertriosis, acné, atrofia de la piel, equimosis, estrías rubrae, telangiectasia, petequias,
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.
	Poco frecuentes	Miastenia
	No conocida	miopatía, debilidad, trastornos en los tendones, tendinitis, ruptura de tendones, osteonecrosis aséptico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.
	No conocida	Retraso en la cicatrización de la herida, se informó predominantemente presión en el lugar de la inyección durante o inmediatamente después de la

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		inyección. La administración por parte de los padres de los productos medicinales, incluido Dexametasona, puede provocar complicaciones, por ejemplo, abscesos intramusculares causados por la jeringa, que pueden quedar ocultas por los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.
<u>Aplicación infiltrativa y terapia intraarticular de las articulaciones pequeñas</u>	No conocida	Pueden producirse irritaciones locales y síntomas de intolerancia sistémica (sensación de calor, dolor que persiste). contaminación cruzada (infección) como así también lesiones en los vasos sanguíneos o los nervios asociadas con la técnica de aplicación.
Trastornos generales	Desconocida	Hipo.
En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.		

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Trastornos generales: hipo

Trastornos oculares: visión borrosa (ver también sección 4.4), coriorretinopatía. Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, necrosis avascular, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipopotasémico, osteoporosis o fracturas óseas, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de la inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones. La inyección local, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede disminuir los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides.

Fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e indometacina: el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias es mayor.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que el efecto anticoagulante puede verse atenuado o aumentado. El ajuste de la dosis del anticoagulante puede ser necesario cuando se administra de manera concomitante. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos. La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocalcemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos.

La semivida de los glucocorticoides puede extenderse, la acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, primidona, fenitoína o rifampicina (Medicamentos que inducen CYP3A4). Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniacida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, incluso ruptura de tendones (poco frecuente), particularmente en pacientes que reciben corticoterapia prolongada.

Antiácidos: la administración concomitante de aluminio o hidróxido de magnesio puede provocar una reducción en la biodisponibilidad de la dexametasona en pacientes con hepatopatía crónica.

Medicamentos que inhiben CYP3A4, p. ej., ketoconazol e itraconazol: los efectos de los glucocorticoides pueden verse reforzados.

La dexametasona es un inductor moderado de CYP3A4.

Lapatinib: La Coadministración de dexametasona y lapatinib (un sustrato de CYP3A4), una tirosina inhibidora de la cinasa puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por lapatinib. Los pacientes deben ser adecuadamente monitoreados.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse y, por lo tanto, la eficacia puede reducirse.

Inhibidores de la ECA: aumento del riesgo para el desarrollo de los cambios en el recuento sanguíneo.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede verse reforzado por déficit de potasio. Laxantes: la excreción de potasio puede verse aumentada. Productos medicinales que causan hipocalcemia: la hipocalcemia es un factor que favorece la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (en particular, torsades de pointes) y aumenta la toxicidad de algunos productos medicinales, por ejemplo, la digoxina. Por lo tanto, los productos medicinales que pueden causar hipocalcemia están involucrados en un gran número de interacciones. Esto incluye diuréticos que provocan hipocalcemia, administrados solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B (administración IV). Monitoreo de potasio en suero con corrección, de ser necesario.

Relajantes musculares no despolarizantes: la relajación muscular puede verse prolongada. Atropina, otros anticolinérgicos: es posible ver aumentos adicionales de la presión intraocular tras el uso concomitante de Dexametasona.

Praziquantel: disminución de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, debido a un aumento en el metabolismo hepático de praziquantel por Dexametasona.

Postergar la administración de los dos productos medicinales durante, al menos, una semana.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un mayor riesgo de sufrir miopatías y cardiomiopatías. Somatropina: la acción de la somatropina puede reducirse.

Protirelina: el aumento en los niveles de TSH puede reducirse tras la administración de protirelina.

Inmunosupresores: aumento de la susceptibilidad a la infección y posible empeoramiento o manifestación de infecciones latentes. Además, para la ciclosporina: los niveles en sangre de ciclosporina aumentan. Existe un mayor riesgo de convulsiones cerebrales.

Efecto en los métodos de prueba: las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia pueden ser suprimidas.

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.
- Orina: aumento de la glucosa.
- Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no presenta información clínica que soporte la posología para tratamiento de pacientes con Covid-19. Por tanto, la Sala solicita al interesado allegar información clínica que soporte el balance beneficio- riesgo y la severidad de la enfermedad para la cual propone su uso.

**3.1.9.3 PRECEDEX® 400MCG/100ML (4MCG/ML)
PRECEDEX® 200MCG/50 ML (4MCG/ML)
PRECEDEX® 100MCG/1ML**

Expediente : 20084133 / 20084135 / 19906735

Radicado : 20211271467 / 20211271473 / 20211271459

Fecha : 06/12/2021

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada frasco vial por 100 ml contiene clorhidrato de dexmedetomidina 472 mcg equivalente a dexmedetomidina base 400,0 mcg
- Cada frasco vial por 50 ml contiene clorhidrato de dexmedetomidina 236 mcg equivalente a dexmedetomidina base 200 mcg.
- Cada 1 ml contiene clorhidrato de dexmedetomidina 118 mcg equivalente a dexmedetomidina base 100,00 mcg

Forma farmacéutica: solución esteril (solución inyectable)

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

1. Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones: el clorhidrato de dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dexmedetomidina. Alergia a los componentes de la fórmula. En niños y pacientes menores de 18 años. Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos, hipotensión no controlada., enfermedad cerebrovascular aguda.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





2. Nuevas advertencias y precauciones

Precauciones y advertencias

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

Administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicardiales graves preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular grave preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado: pacientes de edad avanzada mayores de 65 años de edad o pacientes con diabetes e hipovolemia o hipertensión crónica.

Administración del medicamento.

Precedex debe ser administrado únicamente por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o quirófano. Debido a los efectos farmacológicos conocidos de precedex, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras que estén recibiendo precedex.

Hipotensión, bradicardia y pausa sinusal

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

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de precedex. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir reducir o detener la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevar las piernas y usar vasopresores.

Dado que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por la estimulación del nervio vago, los médicos deben estar preparados para intervenir.

Se debe considerar la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal.

En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de clorhidrato de dexmedetomidina para la bradicardia inducida

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por inyección. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas. Se debe tener precaución al administrar precedex a pacientes con bloqueo cardíaco avanzado y / o disfunción ventricular severa. Debido a que precedex disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y / o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en pacientes de edad avanzada. En ensayos clínicos donde otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos se administraron conjuntamente con precedex, no se observó un efecto farmacodinámico aditivo. No obstante, se debe tener precaución cuando dichos agentes se administran concomitantemente con precedex.

Hipertensión transitoria.

Se ha observado hipertensión transitoria en algunos pacientes durante la dosis de carga y el período de mantenimiento en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos del clorhidrato de dexmedetomidina. La hipertensión transitoria a menudo se llama hipertensión paradójica en la literatura. Reducir la velocidad de infusión puede ser deseable. El tratamiento con un vasodilatador puede ser necesario. El uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto sobre el sistema cardiovascular debe verificarse para descartar posibles interacciones.

Dependencia / tolerancia.

El potencial de dependencia del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección no se ha estudiado en humanos. El clorhidrato de dexmedetomidina para inyección presenta acciones farmacológicas similares a las de la clonidina; es posible que la dexmedetomidina produzca un síndrome de abstinencia similar a la clonidina cuando se interrumpe.

Endocrino y metabolismo.

La evidencia disponible es inadecuada para confirmar si la dexmedetomidina se asocia con una supresión adrenocortical significativa. La adecuación de la función adrenocortical debe evaluarse y gestionarse individualmente.

Hepático / biliar / pancreático.

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

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Renal.

Los productos de glucuronidación y oxidación de la dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave, especialmente aquellos con comorbilidades. Se han notificado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes que recibieron infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina para inyección que desarrollan poliuria.

Consideraciones perioperatorias.

Despierto: se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina para inyección pueden despertarse y estar alertas cuando se los estimula. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

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

Retirada.

Unidad de cuidados intensivos.

El clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y ventilados mecánicamente que se recuperan en una unidad de cuidados postoperatorios o en cuidados intensivos. Durante el uso del medicamento en un entorno de cuidados intensivos, los pacientes deben ser monitoreados continuamente, especialmente por sus indicadores cardiovasculares de seguridad.

Con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina a adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia durante las 48 horas posteriores a la interrupción fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). El manejo sintomático de estos eventos adversos puede ser necesario.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con la catecolamina elevada pueden ocurrir, con o después de los eventos mencionados anteriormente. La taquicardia que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 8% de los pacientes, y la hipertensión que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 4% de los pacientes. Si se produce taquicardia y / o

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipertensión después de la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, está indicada la terapia de apoyo.

Con la administración hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 (5%) sujetos de precedex experimentaron al menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de suspender el fármaco del estudio y 7 (3%) sujetos de precedex experimentaron al menos 1 evento 24 a 48 horas después del final del estudio de medicamentos. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

La taquicardia y la hipertensión que requieren intervención en las 48 horas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio se produjeron en frecuencias.

Sedación consciente.

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

Durante la administración de dexmedetomidina, se recomienda un electrocardiograma continuo (ecg) de presión arterial y saturación de oxígeno. Debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos de bradicardia severa preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es crítico factor para mantener el equilibrio hemodinámico.

La administración de dexmedetomidina puede reducir la presión arterial y / o la frecuencia cardíaca. Dado que la dexmedetomidina reduce la actividad del sistema nervioso simpático, estos efectos pueden ser muy pronunciados en pacientes con control del sistema nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, enfermedad cardíaca grave). para la prevención de la hipotensión y la bradicardia, debe considerarse la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos cuando reciben dexmedetomidina. Por lo tanto, los líquidos deben administrarse antes y durante la administración de dexmedetomidina.

Además, en todas aquellas situaciones en las que se administran otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración conjunta de dexmedetomidina podría tener efectos farmacodinámicos aditivos, y debe administrarse con precaución y valorarse cuidadosamente.

Dosis y grupo de edad:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para pacientes adultos, se recomienda que la administración de clorhidrato de dexmedetomidina comience con una dosis de carga de 1.0 mcg / kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.1 mcg / kg / h. No se debe intentar una dosis superior a 1,4 mcg / kg / h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para lograr el nivel de sedación deseado. No se han realizado suficientes estudios en niños menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

Información general.

El medicamento debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos conocidos del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben tratamiento. La respiración debe controlarse en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

Uso en embarazo

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

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

Se ha reportado que la exposición prenatal a la dexmedetomidina puede estar asociada con algún grado de discapacidad funcional en el nacimiento de algunos neonatos. La administración perioperativa de dexmedetomidina en mujeres embarazadas que recibieron anestesia general para la cesárea electiva se asoció con un mayor tiempo de recuperación clínica y extubación en comparación con otros agentes anestésicos.

Los efectos teratogénicos no fueron observados en ratas posterior a la administración subcutánea de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 5 al 16) con dosis de hasta 200 mcg/kg (representando una dosis aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada por vía intravenosa basada en el área superficial corporal) o en conejos después de la administración intravenosa de dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 6 al día 18) con dosis de hasta 96 mcg/kg (representando aproximadamente la mitad de la

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





exposición máxima humana a la dosis máxima recomendada basado en la comparación del área plasmática bajo la curva de tiempo). Sin embargo, la toxicidad fetal, como se evidencio por perdidas postimplantación y un número reducido de crías vivas, fue observada en ratas a una dosis subcutánea de 200 mcg/kg. La dosis de no-efecto en ratas fue 20 mcg/kg (representando una dosis menos que la dosis máxima intravenosa recomendada basada en la comparación del área superficial corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva cuando la dexmedetomidina fue administrada subcutáneamente a ratas preñadas a 8 y 32 mcg/kg (representando una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada basada en una comparación de área superficial corporal) a partir del día de gestación 16 hasta el destete, se observaron menores pesos en las descendencias. Además, cuando se permitió el apareamiento de los descendientes del grupo de 32 mcg / kg, se observó una toxicidad fetal y embrional elevada y un desarrollo motor retardado en los descendientes de segunda generación.

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

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

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

Una mujer lactante puede considerar la interrupción de la lactancia, así como extraerse y descartar la leche materna por 24 horas después de recibir dexmedetomidina, en orden de minimizar la exposición potencial del neonato lactante al 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:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión basados en CSI versión 8.0 de Enero 07 de 2020_v4 allegado en el radicado inicial
- Información para prescribir versión basados en CSI versión 8.0 de Enero 07 de 2020_v4 allegado en el radicado inicial

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ruta de administración: Intravenosa (IV).

Consideraciones de dosificación.

- El clorhidrato de dexmedetomidina debe usarse solo en instalaciones con personal adecuado y equipadas para anestesia, reanimación y monitoreo cardiovascular.
- El clorhidrato de dexmedetomidina generalmente no debe usarse por más de 24 horas. Su uso continuo durante más de 24 horas debe determinarse en función de una evaluación cuidadosa de las condiciones del paciente.
- El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse utilizando un dispositivo de infusión controlado con precisión.

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica.

No se han realizado suficientes estudios en niños menores de 18 años.

Algunos de los pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados. Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación.

No es necesario suspender la administración de Dexmedetomidina antes de la extubación.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, February 4, 2009-Vol 301, No. 5] se administró Dexmedetomidina en pacientes adultos de 0,2-1,4 $\mu\text{g/kg}$ por hora [n=244] o Midazolam (0,02-0,1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación leve (RASS de entre -2 y +1) desde la inscripción hasta la extubación o después de 30 días y este estudio confirma que las velocidades de infusión de Dexmedetomidina de hasta 1,4 μg por hora durante más de 24 horas proporcionan una sedación similar a la que se obtiene con Midazolam, son seguras, y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

Dosis recomendada.

Sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos

Inicio:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El clorhidrato de dexmedetomidina se usa para pacientes adultos ya intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.
- Una evaluación del nivel de sedación y la necesidad de clorhidrato de dexmedetomidina debe preceder al inicio del clorhidrato de dexmedetomidina.
- Para los pacientes que se convierten de una terapia sedante alternativa, generalmente no es necesaria una dosis de carga. El clorhidrato de dexmedetomidina se puede iniciar con una infusión de carga de hasta 1,0 µg/kg durante 20 minutos, si es necesario.

Mantenimiento:

- Los pacientes adultos generalmente requerirán una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,1 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para lograr el nivel óptimo de sedación.

Se recomienda precaución cuando se usan dosis superiores a 0,7 µg/kg/h. La experiencia se limita a dosis superiores a 1,1 µg/kg/h. No intente una dosis superior a 1,4 µg/kg/h.

- El uso de dexmedetomidina durante más de 24 horas debe evaluarse individualmente. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares por la necesidad de continuar la sedación. La experiencia de clorhidrato de dexmedetomidina para inyección durante más de 4 días es limitada.
- Se puede agregar otro sedante intravenoso (por ejemplo, midazolam o propofol) de acuerdo con la evaluación clínica. También se pueden usar opioides o agentes bloqueantes neuromusculares, dependiendo de la evaluación individual.

Sedación consciente

Según la evaluación de Ramsay y Observer de las escalas de alerta/sedación, la infusión de carga proporciona un inicio de sedación clínicamente efectivo de 10 a 15 minutos después del inicio de la infusión.

Inicio:

- Para pacientes adultos, el clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia con una infusión de carga de 1 µg/kg durante 10 minutos.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Para pacientes mayores de 65 años o para aquellos sometidos a procedimientos menos invasivos, como cirugía ocular, puede ser apropiada una infusión de carga de 0,5 µg/kg durante 10 minutos.

Mantenimiento:

- La infusión de mantenimiento de clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia a 0,6 µg/kg/h y se titula para lograr el efecto clínico deseado con dosis que varían de 0,2 a 1 µg/kg/h. La velocidad de infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel objetivo de sedación.
- Después de cargar la intubación de fibra óptica en un paciente despierto, se recomienda una dosis de mantenimiento fija de 0,7 µg/kg/h hasta que se asegure el tubo endotraqueal.

Ajuste en la dosis.

La dosis de Dexmedetomidina debe titularse según la respuesta del paciente.

Debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina u otros anestésicos concomitantes, sedantes, hipnóticos u opioides cuando se administra concomitantemente.

Se debe considerar una reducción de la dosis para las infusiones de carga y mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática y pacientes mayores de 65 años.

Administración.

Para administrar el Clorhidrato de Dexmedetomidina se deberá emplear un Equipo/Bomba de infusión controlada. La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del Clorhidrato de Dexmedetomidina. La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento

Nuevas precauciones o advertencias

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

General.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El medicamento debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos conocidos del clorhidrato de Dexmedetomidina para inyección, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben tratamiento.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Durante la administración de dexmedetomidina, se recomienda un electrocardiograma continuo (ECG) de presión arterial y saturación de oxígeno.

La respiración debe controlarse en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

Hipotensión, bradicardia y pausa sinusal.

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

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de PRECEDEX®. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir reducir o detener la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevar las piernas y usar vasopresores. Para la prevención de la hipotensión y la bradicardia, debe considerarse la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos cuando reciben dexmedetomidina. Por lo tanto, se debe administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina.

Dado que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por la estimulación del nervio vago, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe considerar la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo,

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar PRECEDEX® a pacientes con trastornos de bradicardia preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado) y/o disfunción ventricular severa (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es factor crítico para mantener el equilibrio hemodinámico. Debido a que PRECEDEX® disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica, y en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

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

Hipertensión transitoria.

Se ha observado hipertensión transitoria en algunos pacientes durante la dosis de carga y el período de mantenimiento en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos del clorhidrato de dexmedetomidina. La hipertensión transitoria a menudo se llama hipertensión paradójica en la literatura. Reducir la velocidad de infusión puede ser deseable. El tratamiento con un vasodilatador puede ser necesario. El uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto sobre el sistema cardiovascular debe verificarse para descartar posibles interacciones.

Dependencia / Tolerancia.

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

Endocrino y metabolismo.

La evidencia disponible es inadecuada para confirmar si la dexmedetomidina se asocia con una supresión adrenocortical significativa. La adecuación de la función adrenocortical debe evaluarse y gestionarse individualmente.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepático / Biliar / Pancreático.

Dado que el aclaramiento de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Renal.

Los productos de glucuronidación y oxidación de la dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave, especialmente aquellos con comorbilidades.

Se han notificado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes que recibieron infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina para inyección que desarrollan poliuria.

Consideraciones perioperatorias.

Despierto: se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina para inyección pueden despertarse y estar alertas cuando se los estimula. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Excitabilidad.

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

Retirada.

Unidad de Cuidados Intensivos

El clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y ventilados mecánicamente que se recuperan en una unidad de cuidados postoperatorios o en cuidados intensivos. Durante el uso del medicamento en un

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



entorno de cuidados intensivos, los pacientes deben ser monitoreados continuamente, especialmente por sus indicadores cardiovasculares de seguridad.

Con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina a adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia durante las 48 horas posteriores a la interrupción fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). El manejo sintomático de estos eventos adversos puede ser necesario.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con la catecolamina elevada pueden ocurrir, con o después de los eventos mencionados anteriormente. La taquicardia que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 8% de los pacientes, y la hipertensión que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 4% de los pacientes. Si se produce taquicardia y/o hipertensión después de la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, está indicada la terapia de apoyo.

Con la administración hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 (5%) sujetos de PRECEDEX[®] experimentaron al menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de suspender el fármaco del estudio y 7 (3%) sujetos de PRECEDEX[®] experimentaron al menos 1 evento 24 a 48 horas después del final del estudio de medicamentos. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

La taquicardia y la hipertensión que requieren intervención en las 48 horas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio se produjeron en frecuencias <5%. Si se produce taquicardia y/o hipertensión después de la interrupción de PRECEDEX[®], está indicada la terapia de apoyo.

Sedación consciente

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

Uso en Niños:

La seguridad y eficacia de PRECEDEX[®] en niños menores de 18 años no ha sido adecuadamente establecida, para la sedación procedimental o la sedación en UCI.

Se estudiaron 319 pacientes pediátricos ingresados a unidades de cuidados intensivos, con edades comprendidas entre las 28 semanas de edad gestacional y los 17 años, que

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron dosis de mantenimiento entre 0,05 µg/kg/h a 2,0 µg/kg/h, por 24 horas. Por esta razón, PRECEDEX® no se recomienda en esta población.

Tres estudios fundamentales de la sedación en la UCI no alcanzaron su criterio de valoración primario de eficacia y los datos de seguridad fueron insuficientes para caracterizar completamente el perfil de seguridad de PRECEDEX®. Un estudio abierto de sedación en la UCI realizado en pacientes japoneses cumplió con su criterio de valoración primario de eficacia.

Un estudio abierto realizado en pacientes pediátricos para el proceso de sedación tampoco cumplió su criterio de valoración de eficacia.

El perfil de seguridad de PRECEDEX® en estos estudios fue generalmente similar al de los adultos, aunque se observaron mayores frecuencias de eventos adversos de bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria en el estudio de sedación de la UCI en Japón.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años de edad, requiriendo sedación en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos hasta por 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis alta de mantenimiento (0,1–1,4 µg/Kg/h n=86) o dosis baja de mantenimiento (0,025-0,5 µg/Kg/h n=89) después de recibir una dosis de carga durante 10 minutos. Los sujetos se agruparon también por edad; el grupo de edad I incluyó sujetos ≥ 1 mes a < 24 meses de edad; el grupo II incluyó sujetos ≥ 24 meses a < 17 años de edad. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo con la presencia o ausencia de bypass cardiopulmonar (CBP).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo (p=0,275), con más sujetos (54,3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44,6%) para edades de 1 mes a < 17 años. De esta manera, La eficacia de PRECEDEX® en niños no ha sido adecuadamente establecida. Para los sujetos que requirieron rescate con midazolam para mantener la sedación, la mediana de la dosis de rescate de midazolam fue baja (1,97-2,0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis nivel 2 fueron eficaces para mantener el nivel de sedación blanco [University of Michigan Sedation Scale (UMSS) 1 a 3 con un promedio de porcentaje de rango en tiempo > 94%.

Ver Farmacocinética, Posología y Método de Administración y Efectos adversos

Embarazo y Lactancia:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso en embarazo.

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

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

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

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

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

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

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Uso en lactancia.

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

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

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

Efectos en la capacidad de conducir y de manipular maquinaria:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Ruta de administración: Intravenosa (IV).

Consideraciones de dosificación.

- **El clorhidrato de dexmedetomidina debe usarse solo en instalaciones con personal adecuado y equipadas para anestesia, reanimación y monitoreo cardiovascular.**
- **El clorhidrato de dexmedetomidina generalmente no debe usarse por más de 24 horas. Su uso continuo durante más de 24 horas debe determinarse en función de una evaluación cuidadosa de las condiciones del paciente.**

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El clorhidrato de dexmedetomidina debe administrarse utilizando un dispositivo de infusión controlado con precisión.

El Clorhidrato de Dexmedetomidina ha sido administrado a pacientes que requieren ventilación mecánica.

No se han realizado suficientes estudios en niños menores de 18 años.

Algunos de los pacientes que reciben Dexmedetomidina se han mostrado despiertos y alertas al ser estimulados. Este es un componente previsto de la sedación con Dexmedetomidina y no deberá considerarse como falta de eficacia en ausencia de otra sintomatología clínica. La Dexmedetomidina ha sido perfundida en forma continua en pacientes ventilados mecánicamente antes, durante y después de la extubación.

No es necesario suspender la administración de Dexmedetomidina antes de la extubación.

En el estudio SEDCOM [Richard R. Riker, MD; JAMA, February 4, 2009-Vol 301, No. 5] se administró Dexmedetomidina en pacientes adultos de 0,2-1,4 µg/kg por hora [n=244] o Midazolam (0,02-0,1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación leve (RASS de entre -2 y +1) desde la inscripción hasta la extubación o después de 30 días y este estudio confirma que las velocidades de infusión de Dexmedetomidina de hasta 1,4 µg por hora durante más de 24 horas proporcionan una sedación similar a la que se obtiene con Midazolam, son seguras, y se las asocia con mejoras en los resultados clínicos.

Dosis recomendada.

Sedación de la Unidad de Cuidados Intensivos

Inicio:

- El clorhidrato de dexmedetomidina se usa para pacientes adultos ya intubados y sedados en un entorno de cuidados intensivos.
- Una evaluación del nivel de sedación y la necesidad de clorhidrato de dexmedetomidina debe preceder al inicio del clorhidrato de dexmedetomidina.
- Para los pacientes que se convierten de una terapia sedante alternativa, generalmente no es necesaria una dosis de carga. El clorhidrato de

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dexmedetomidina se puede iniciar con una infusión de carga de hasta 1,0 µg/kg durante 20 minutos, si es necesario.

Mantenimiento:

- **Los pacientes adultos generalmente requerirán una infusión de mantenimiento de 0,2 a 1,1 µg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ajustarse para lograr el nivel óptimo de sedación.**

Se recomienda precaución cuando se usan dosis superiores a 0,7 µg/kg/h. La experiencia se limita a dosis superiores a 1,1 µg/kg/h. No intente una dosis superior a 1,4 µg/kg/h.

- **El uso de dexmedetomidina durante más de 24 horas debe evaluarse individualmente. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares por la necesidad de continuar la sedación. La experiencia de clorhidrato de dexmedetomidina para inyección durante más de 4 días es limitada.**
- **Se puede agregar otro sedante intravenoso (por ejemplo, midazolam o propofol) de acuerdo con la evaluación clínica. También se pueden usar opioides o agentes bloqueantes neuromusculares, dependiendo de la evaluación individual.**

Sedación consciente

Según la evaluación de Ramsay y Observer de las escalas de alerta/sedación, la infusión de carga proporciona un inicio de sedación clínicamente efectivo de 10 a 15 minutos después del inicio de la infusión.

Inicio:

- **Para pacientes adultos, el clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia con una infusión de carga de 1 µg/kg durante 10 minutos.**
- **Para pacientes mayores de 65 años o para aquellos sometidos a procedimientos menos invasivos, como cirugía ocular, puede ser apropiada una infusión de carga de 0,5 µg/kg durante 10 minutos.**

Mantenimiento:

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La infusión de mantenimiento de clorhidrato de dexmedetomidina generalmente se inicia a 0,6 µg/kg/h y se titula para lograr el efecto clínico deseado con dosis que varían de 0,2 a 1 µg/kg/h. La velocidad de infusión de mantenimiento debe ajustarse para alcanzar el nivel objetivo de sedación.
- Después de cargar la intubación de fibra óptica en un paciente despierto, se recomienda una dosis de mantenimiento fija de 0,7 µg/kg/h hasta que se asegure el tubo endotraqueal.

Ajuste en la dosis.

La dosis de Dexmedetomidina debe titularse según la respuesta del paciente.

Debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser necesaria una reducción en la dosis de clorhidrato de dexmedetomidina u otros anestésicos concomitantes, sedantes, hipnóticos u opioides cuando se administra concomitantemente.

Se debe considerar una reducción de la dosis para las infusiones de carga y mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática y pacientes mayores de 65 años.

Administración.

Para administrar el Clorhidrato de Dexmedetomidina se deberá emplear un Equipo/Bomba de infusión controlada. La técnica aséptica estricta debe ser siempre mantenida durante la infusión del Clorhidrato de Dexmedetomidina. La preparación de las soluciones de la infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la de mantenimiento

Nuevas precauciones o advertencias

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

General.

El medicamento debe ser administrado solo por personas expertas en el manejo de pacientes en cuidados intensivos o quirófanos. Debido a los efectos farmacológicos

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



conocidos del clorhidrato de Dexmedetomidina para inyección, los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras reciben tratamiento.

Para minimizar los efectos farmacológicos indeseables, el clorhidrato de Dexmedetomidina no deberá administrarse en inyecciones en bolo. Se han asociado episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, incluyendo la administración rápida endovenosa o en bolo.

Durante la administración de dexmedetomidina, se recomienda un electrocardiograma continuo (ECG) de presión arterial y saturación de oxígeno.

La respiración debe controlarse en pacientes no intubados debido al riesgo de depresión respiratoria y, en algunos casos, apnea.

Hipotensión, bradicardia y pausa sinusal.

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

Los informes de hipotensión y bradicardia se han asociado con la infusión de PRECEDEX®. Si se requiere intervención médica, el tratamiento puede incluir reducir o detener la infusión de clorhidrato de dexmedetomidina, aumentar la tasa de administración de líquido intravenoso, elevar las piernas y usar vasopresores. Para la prevención de la hipotensión y la bradicardia, debe considerarse la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos cuando reciben dexmedetomidina. Por lo tanto, se debe administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina.

Dado que el clorhidrato de dexmedetomidina tiene el potencial de aumentar la bradicardia inducida por la estimulación del nervio vago, los médicos deben estar preparados para intervenir. Se debe considerar la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirrolato, atropina) para modificar el tono vagal. En ensayos clínicos, el glicopirrolato o la atropina fueron efectivos en el tratamiento de la mayoría de los episodios de bradicardia inducida por la inyección

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de clorhidrato de dexmedetomidina. Sin embargo, en algunos pacientes con disfunción cardiovascular significativa, se requirieron medidas de reanimación más avanzadas.

Se debe tener precaución al administrar PRECEDEX® a pacientes con trastornos de bradicardia preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado) y/o disfunción ventricular severa (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es factor crítico para mantener el equilibrio hemodinámico. Debido a que PRECEDEX® disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, se puede esperar que la hipotensión y/o bradicardia sean más pronunciadas en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica, y en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

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

Hipertensión transitoria.

Se ha observado hipertensión transitoria en algunos pacientes durante la dosis de carga y el período de mantenimiento en asociación con los efectos vasoconstrictores periféricos del clorhidrato de dexmedetomidina. La hipertensión transitoria a menudo se llama hipertensión paradójica en la literatura. Reducir la velocidad de infusión puede ser deseable. El tratamiento con un vasodilatador puede ser necesario. El uso de otros medicamentos concomitantes con un efecto sobre el sistema cardiovascular debe verificarse para descartar posibles interacciones.

Dependencia / Tolerancia.

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

Endocrino y metabolismo.

La evidencia disponible es inadecuada para confirmar si la dexmedetomidina se asocia con una supresión adrenocortical significativa. La adecuación de la función adrenocortical debe evaluarse y gestionarse individualmente.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepático / Biliar / Pancreático.

Dado que el aclaramiento de dexmedetomidina disminuye con la gravedad de la insuficiencia hepática, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Renal.

Los productos de glucuronidación y oxidación de la dexmedetomidina se eliminan a través del riñón. Se recomienda precaución general en pacientes con insuficiencia renal grave, especialmente aquellos con comorbilidades.

Se han notificado casos de poliuria, con o sin hipernatremia, en pacientes que recibieron infusión de clorhidrato de dexmedetomidina. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina para inyección que desarrollan poliuria.

Consideraciones perioperatorias.

Despierto: se ha observado que algunos pacientes que reciben clorhidrato de dexmedetomidina para inyección pueden despertarse y estar alertas cuando se los estimula. Esto por sí solo no debe considerarse como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Excitabilidad.

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

Retirada.

Unidad de Cuidados Intensivos

El clorhidrato de dexmedetomidina está indicado para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y ventilados mecánicamente que se recuperan en una unidad de cuidados postoperatorios o en cuidados intensivos. Durante el uso del medicamento en un entorno de cuidados intensivos, los pacientes deben ser

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



monitoreados continuamente, especialmente por sus indicadores cardiovasculares de seguridad.

Con la administración de clorhidrato de dexmedetomidina a adultos durante más de 24 horas, independientemente de la dosis, los eventos adversos más comunes relacionados con la abstinencia durante las 48 horas posteriores a la interrupción fueron ansiedad (6%), agitación (5%), náuseas (4%), síndrome de abstinencia (4%) y vómitos (3%). El manejo sintomático de estos eventos adversos puede ser necesario.

La taquicardia y la hipertensión asociadas con la catecolamina elevada pueden ocurrir, con o después de los eventos mencionados anteriormente. La taquicardia que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 8% de los pacientes, y la hipertensión que requirió intervención durante las 48 horas posteriores a la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina ocurrió en el 4% de los pacientes. Si se produce taquicardia y/o hipertensión después de la interrupción del clorhidrato de dexmedetomidina para inyección, está indicada la terapia de apoyo.

Con la administración hasta 7 días, independientemente de la dosis, 12 (5%) sujetos de PRECEDEX[®] experimentaron al menos 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las primeras 24 horas después de suspender el fármaco del estudio y 7 (3%) sujetos de PRECEDEX[®] experimentaron al menos 1 evento 24 a 48 horas después del final del estudio de medicamentos. Los eventos más comunes fueron náuseas, vómitos y agitación.

La taquicardia y la hipertensión que requieren intervención en las 48 horas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio se produjeron en frecuencias <5%. Si se produce taquicardia y/o hipertensión después de la interrupción de PRECEDEX[®], está indicada la terapia de apoyo.

Sedación consciente

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

Uso en Niños:

La seguridad y eficacia de PRECEDEX[®] en niños menores de 18 años no ha sido adecuadamente establecida, para la sedación procedimental o la sedación en UCI.

Se estudiaron 319 pacientes pediátricos ingresados a unidades de cuidados intensivos, con edades comprendidas entre las 28 semanas de edad gestacional y

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los 17 años, que recibieron dosis de mantenimiento entre 0,05 µg/kg/h a 2,0 µg/kg/h, por 24 horas. Por esta razón, PRECEDEX® no se recomienda en esta población.

Tres estudios fundamentales de la sedación en la UCI no alcanzaron su criterio de valoración primario de eficacia y los datos de seguridad fueron insuficientes para caracterizar completamente el perfil de seguridad de PRECEDEX®. Un estudio abierto de sedación en la UCI realizado en pacientes japoneses cumplió con su criterio de valoración primario de eficacia.

Un estudio abierto realizado en pacientes pediátricos para el proceso de sedación tampoco cumplió su criterio de valoración de eficacia.

El perfil de seguridad de PRECEDEX® en estos estudios fue generalmente similar al de los adultos, aunque se observaron mayores frecuencias de eventos adversos de bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria en el estudio de sedación de la UCI en Japón.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con dosis controlada se efectuó para evaluar la seguridad y eficacia de PRECEDEX® en pacientes pediátricos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados (n=175) desde un mes hasta < 17 años de edad, requiriendo sedación en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos hasta por 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis alta de mantenimiento (0,1–1,4 µg/Kg/h n=86) o dosis baja de mantenimiento (0,025-0,5 µg/Kg/h n=89) después de recibir una dosis de carga durante 10 minutos. Los sujetos se agruparon también por edad; el grupo de edad I incluyó sujetos ≥ 1 mes a < 24 meses de edad; el grupo II incluyó sujetos ≥ 24 meses a < 17 años de edad. Dentro de cada grupo de tratamiento, las dosis se estratificaron de acuerdo con la presencia o ausencia de bypass cardiopulmonar (CBP).

El parámetro principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que no requirieron midazolam de rescate. Para los grupos combinados por edad, se observó un efecto dosis-respuesta no significativo (p=0,275), con más sujetos (54,3%) en el grupo de dosis nivel 2 que no requirieron rescate con midazolam para mantener el nivel de sedación buscado que los del grupo de dosis nivel 1 (44,6%) para edades de 1 mes a < 17 años. De esta manera, La eficacia de PRECEDEX® en niños no ha sido adecuadamente establecida. Para los sujetos que requirieron rescate con midazolam para mantener la sedación, la mediana de la dosis de rescate de midazolam fue baja (1,97-2,0 mg). Tanto la dosis Nivel 1 y la dosis nivel 2 fueron eficaces para mantener el nivel de sedación blanco [University of Michigan Sedation Scale (UMSS) 1 a 3 con un promedio de porcentaje de rango en tiempo > 94%.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ver Farmacocinética, Posología y Método de Administración y Efectos adversos

Embarazo y Lactancia:

Uso en embarazo.

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

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

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

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

Los efectos teratogénicos no fueron observados en ratas posterior a la administración subcutánea de Dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 5 al 16) con dosis de hasta 200 µg/kg (representando una dosis aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada por vía intravenosa basada en el área superficial corporal) o en conejos después de la administración intravenosa de Dexmedetomidina durante el periodo de organogénesis fetal (del día de gestación 6 al día 18) con dosis de hasta 96 µg/kg (representando aproximadamente la mitad de la exposición máxima humana a la dosis máxima recomendada basado en la comparación del área plasmática bajo la curva de tiempo). Sin embargo, la toxicidad fetal, como se evidenció por pérdidas postimplantación y un número reducido de crías vivas, fue observada en ratas a una dosis subcutánea de 200 µg/kg. La dosis de no-efecto en ratas fue 20 µg/kg (representando una dosis menos que la dosis máxima intravenosa recomendada basada en la comparación del área superficial corporal). En otro estudio de toxicidad reproductiva cuando la Dexmedetomidina fue administrada subcutáneamente a ratas preñadas a 8 y 32 µg/kg (representando una dosis menor que la dosis intravenosa máxima recomendada basada en una comparación de área superficial corporal) a

Acta No. 08 de 2022 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



partir del día de gestación 16 hasta el destete, se observaron menores pesos en las descendencias. Además, cuando se permitió el apareamiento de los descendientes del grupo de 32 µg/kg, se observó una toxicidad fetal y embrional elevada y un desarrollo motor retardado en los descendientes de segunda generación.

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

Uso en lactancia.

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

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

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

Efectos en la capacidad de conducir y de manipular maquinaria:

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

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión basados en CSI versión 8.0 de Enero 07 de 2020_v4 y la información para prescribir versión basados en CSI versión 8.0 de Enero 07 de 2020_v4 allegado en el radicado inicial.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 AMFOTERICINA B 50 MG

Expediente : 19990851

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20181244211
Fecha : 28/11/2018
Fecha C.R. : 30/10/2020
Interesado : Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada vial de 5 ml contiene Anfotericina B 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas(no en negrilla, aunque se cita el Acta 24/2009 numeral (2.7.18) allí solo se aprueba un inserto , para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ANFOTERICINA B, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada vial contiene anfotericina B 50,0 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

INDICACIONES

Está específicamente indicado para tratar infecciones fúngicas potencialmente amenazadoras para la vida: aspergilosis, criptococcosis (torulosis), blastomycosis de Norteamérica, candidiasis sistémica, coccidioidomicosis, histoplasmosis, zigomicosis, incluyendo mucormycosis debida a especies susceptibles del género *Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus*, e infecciones debidas a especies susceptibles relacionadas a *Conidiobolus* *Basidiobolus* y sporotricosis.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

La anfotericina B puede ser útil para el tratamiento de la leishmaniasis cutáneomucosa americana, pero no es el fármaco preferido como terapia principal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Este medicamento está sujeto a prescripción hospitalaria.

Este fármaco potente no deberá ser usado para tratar infecciones fúngicas no-invasivas tales como infecciones fungosas de las mucosa oral, candidiasis vaginal y candidiasis esofágica en pacientes que tienen conteos normales de neutrófilos.

Riesgo de sobredosis

En ningún caso la dosis diaria total debe exceder 1,5 mg / kg. La sobredosis de anfotericina B puede provocar un paro cardíaco o un paro cardiopulmonar mortal.

Riesgo de confusión con otras especialidades a base de anfotericina B

Este medicamento es una anfotericina B estándar. Existen otras especialidades a base de anfotericina B, en forma liposomal o en forma de complejo fosfolipídico. Estas especialidades no son intercambiables porque no tienen las mismas dosis, métodos de administración e indicaciones. Verifique el nombre y la posología de la especialidad, así como la dosis prescrita antes de cada administración para evitar cualquier riesgo de confusión y sobredosis accidental de anfotericina B.

Riesgo de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la inyección.

Las primeras dosis, hasta que el tratamiento se haya estabilizado, se administran bajo supervisión médica para verificar la ausencia de hipersensibilidad inmediata y la posología óptima.

Las reacciones agudas como escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mialgia, artralgia e hipotensión son comunes cuando se usa anfotericina B por vía intravenosa. Estas manifestaciones pueden reducirse mediante la administración de

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





antihistamínicos, antieméticos, antipiréticos o corticosteroides (la duración del tratamiento con corticosteroides y las dosis deben mantenerse al mínimo).

La infusión rápida, en menos de una hora, se ha asociado, en pacientes con insuficiencia renal en particular, con hiperpotasemia y arritmias. Este medicamento debe administrarse mediante perfusión intravenosa lenta.

Riesgo de toxicidad sobre la función renal

La función renal debe controlarse con frecuencia durante el tratamiento, especialmente el equilibrio de electrolitos por daño tubular (especialmente potasio y magnesio). No se debe exceder la dosis acumulada de 5 g, a partir de la cual existe riesgo de insuficiencia renal permanente.

La corrección de los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento puede reducir la toxicidad de la anfotericina B sobre la función renal, pero no es posible en todos los pacientes (en particular en casos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, cirrosis, insuficiencia renal) y puede tener riesgo de hipopotasemia.

Debido a la toxicidad renal de la anfotericina B, la eliminación renal de flucitosina puede verse afectada. Debe reforzarse la monitorización de la función renal cuando se combina anfotericina B con flucitosina.

Otras advertencias

Además de controlar la función renal, también se recomienda un control regular de la función hepática y los recuentos sanguíneos. Los resultados de estos exámenes deberían permitir ajustar las administraciones posteriores, o incluso detener el tratamiento.

Si el tratamiento se interrumpe durante un período de más de 7 días, la dosis debe reiniciarse con la dosis más baja, por ejemplo, 0,25 mg / kg de peso corporal y aumentarse gradualmente.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad en niños no se han verificado mediante estudios adecuados y bien controlados.

Los niños han sido tratados por infecciones fúngicas sistémicas sin que se hayan informado efectos secundarios inusuales.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico. En ausencia de un efecto teratogénico en animales, no se espera un efecto de malformación en humanos.

Actualmente no hay datos suficientes para evaluar un posible efecto teratogénico o fetotóxico de la anfotericina B cuando se administra durante el embarazo.

En vista del beneficio materno esperado, puede administrarse con precaución durante el embarazo. Se recomienda monitorización fetal y neonatal debido al perfil de reacciones adversas producidas (especialmente monitorización renal).

Lactancia

Se desconoce el paso de anfotericina B en la leche materna. Debido a su larga vida media, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa

DOSIFICACIÓN

Bajo ninguna circunstancia debe superarse una dosis diaria total de 1,5 mg/Kg. Las sobredosis de Anfotericina B pueden causar paro cardíaco o cardiorespiratorio potencialmente fatal.

Se debe administrar por infusión intravenosa lenta. La infusión intravenosa debe darse en un período de aproximadamente 2 a 6 horas (dependiendo de la dosis) observando las precauciones habituales para la terapia intravenosa. La concentración recomendada para la infusión intravenosa es 0.1 mg/mL (1 mg/10 mL).

Ya que la tolerancia del paciente varía mucho, la dosis de Anfotericina B debe ser individualizada y ajustada según el estado clínico del paciente (por ejemplo, sitio y gravedad de la infección, el agente etiológico, función cardio-renal, etc.). La terapia suele ser iniciada con una dosis diaria de 0.25 mg/Kg de peso corporal, aplicada durante 2 a 6 horas.

Aunque no se haya demostrado que sea un predictor confiable de la intolerancia, una sola dosis intravenosa de prueba (1 mg en 20 mL de solución de dextrosa al 5%) administrada durante 20 a 30 minutos puede ser preferible. La temperatura, el pulso,

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la respiración y la presión arterial del paciente deben registrarse cada 30 minutos en el lapso de 2 a 4 horas.

Un paciente con una infección micótica severa y que progresa rápidamente, con buena función cardiopulmonar y que tolera la dosis de prueba sin una reacción severa, entonces puede recibir Anfotericina B 0,3 mg/Kg por vía intravenosa durante un período de 2 a 6 horas. Se recomienda una segunda dosis más pequeña (es decir, 5 a 10 mg) para el paciente con deterioro cardiopulmonar o con reacción grave a la dosis de prueba. La dosis puede aumentarse gradualmente con 5 a 10 mg por día para obtener una dosis diaria final de 0.5 a 1 mg/Kg.

Existen datos suficientes disponibles actualmente para definir los requerimientos de la dosis total y la duración del tratamiento, necesarios para la erradicación de micosis específicas. Se desconoce la dosis óptima. La dosis diaria total puede variar desde 1,0 mg/Kg por día o hasta 1,5 mg/Kg, cuando se administra en días alternos, en infecciones severas causadas por patógenos menos susceptibles.

Esporitricosis: La terapia con Anfotericina B intravenosa para la esporotricosis ha oscilado hasta en 9 meses, con una dosis total hasta de 2,5 g.

Aspergilosis: La aspergilosis ha sido tratada con Anfotericina B por vía intravenosa por un período hasta de 11 meses, con una dosis total hasta de 3.6 g.

Mucormicosis rinocerebral: Esta enfermedad fulminante se produce generalmente en asociación con la cetoacidosis diabética. Por lo tanto, es imperativo que el control diabético sea restaurado en orden para que el tratamiento con el Fungizone® intravenoso tenga éxito. En contraposición, la ficomicosis pulmonar, que es más común en asociación con malignidades hematológicas, suele ser un hallazgo incidental en la autopsia. Se recomienda una dosis acumulativa de al menos 3 g de la Anfotericina B para tratar la ficomicosis rinocerebral. Aunque una dosis total de 3 a 4 g con poca frecuencia causará insuficiencia renal duradera, esto parecería un mínimo razonable donde exista evidencia clínica de invasión del tejido profundo. Puesto que la ficomicosis rinocerebral generalmente sigue un curso rápidamente fatal, el enfoque terapéutico debe ser más agresivo que el usado en micosis más indolentes y las dosis de la Anfotericina B van normalmente de 0,7 a 1,5 mg/Kg por día.

INTERACCIONES

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los riesgos de interacciones están relacionados con los efectos nefrotóxicos, hipopotasémicos y hematotóxicos de la anfotericina B.

Con Medicamentos nefrotóxicos:

El uso conjunto de fármacos con su propia toxicidad renal aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Si tal combinación es necesaria, se debe reforzar la monitorización biológica renal.

Los medicamentos en cuestión están representados en particular por productos de contraste yodados, aminoglucósidos, organoplatinados, metotrexato en dosis altas, ciertos antivirales, pentamidina, ciclosporina o tacrolimus.

Con Fármacos hipokalemiantes:

La hipopotasemia es un factor que favorece la aparición de arritmias cardíacas (torsades de pointes, en particular) y aumenta la toxicidad de determinados fármacos, por ejemplo, la digoxina. Por tanto, los fármacos que pueden producir hipopotasemia están implicados en un gran número de interacciones. Se trata de diuréticos hipopotasémicos, solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosáctida y anfotericina B (vía IV).

Combinaciones sujetas a precauciones de uso.

Con Digital:

Hipopotasemia que promueve los efectos tóxicos de la digital.

Corrija previamente cualquier hipopotasemia y realice un seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

Con Otros fármacos hipokalemiantes:

Mayor riesgo de hipopotasemia

Monitorización del potasio sérico con corrección si es necesario.

Con Medicamentos relacionados con torsades de pointes:

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, en particular torsades de pointes.

Corrija cualquier hipopotasemia antes de administrar el producto y realice un seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

Con Zidovudina:

Aumento de la toxicidad hematológica (además de los efectos de la toxicidad de la médula ósea).

Control más frecuente del hemograma.

Asociaciones a tener en cuenta

- **Aminoglucósidos**
Mayor riesgo de nefrotoxicidad.
- **Ciclosporina, tacrolimus**

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mayor aumento de creatinina que con el inmunosupresor solo (sinergia de los efectos nefrotóxicos de las dos sustancias).

- Otros fármacos nefrotóxicos

Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad.

REACCIONES ADVERSAS

Se han informado los siguientes efectos secundarios. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$), raras ($> 1 / 10.000$, < 1.000), muy raras $< 1 / 10.000$ y desconocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efecto indeseable
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Frecuente	Anemia normocítica normocrómica
	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia
	Raro	Defectos de coagulación, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Reacciones anafilácticas, otras manifestaciones de hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Muy común	Hipopotasemia
	Frecuente	Hipomagnesemia, anorexia.
	Raro	Hiperpotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza *
	Raro	Neuropatías periféricas
	Raro	Convulsión, leucoencefalopatía **
Trastornos oculares	Raro	Alteraciones de la visión, diplopía
Enfermedad del oído y del laberinto	Raro	Pérdida de audición, zumbido en los oídos, mareos transitorios.
Trastornos cardíacos	Raro	Arritmias (fibrilaciones ventriculares)
	Raro	Paro cardíaco, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión *
	Raro	Hipertensión, shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Frecuente	Disnea
	Raro	Broncoespasmo
	Raro	Edema pulmonar no cardiogénico
Desórdenes gastrointestinales	Frecuente	Náuseas *, vómitos *, diarrea
	Raro	Dolor de estómago

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Raro	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Alteraciones en las pruebas de función hepática.
	Raro	Insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro	Erupción
	Raro	Erupción maculopapular, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raro	Mialgia *
	Raro	Artralgia *
Trastornos renales y urinarios ***	Frecuente	Insuficiencia renal aguda, azotemia
	Raro	Insuficiencia renal permanente
	Raro	Anuria, oliguria, insípida nefrogénica diabetes, acidosis tubular distal, hipostenuria, nefrocalcinosis
	Desconocido	Hematuria
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	Muy común	Escalofríos *, fiebre *
	Frecuente	Dolor en el lugar de la inyección **** con o sin flebitis o tromboflebitis
	Raro	Rubor *, malestar *, dolor
Investigaciones	Muy común	Aumento de la creatinina sérica.

* Los pacientes pueden experimentar una reacción a la perfusión al inicio del tratamiento: fiebre, escalofríos, rubor, malestar, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, hipotensión.

** Se han notificado casos raros de leucoencefalopatías con mayor frecuencia en sujetos con irradiación corporal total.

*** Alteraciones de la función renal: azotemia, aumento de creatinina sérica, incluso insuficiencia renal.

La alteración puede ser de tipo funcional dando lugar a una vasoconstricción renal aguda dependiente de la dosis que da como resultado oliguria o incluso anuria e hiperpotasemia.

El ataque puede ser de tipo glomerular y a veces puede resultar en proteinuria, hematuria.

La afectación puede ser de tipo tubular dando lugar a insuficiencia renal no oligúrica o incluso poliuria, depleción iónica (hipopotasemia, hipomagnesemia), acidosis tubular distal (por disminución de la excreción de ácido y disminución de la reabsorción de bicarbonatos), nefrocalcinosis histológica y trastornos de la concentración urinaria (hipostenuria, diabetes insípida nefrogénica) La aparición de cilindros tubulares granulares en el sedimento urinario apoya el diagnóstico de necrosis tubular aguda.

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Estos cambios generalmente retroceden cuando se suspende el tratamiento. Existe riesgo de insuficiencia renal permanente con dosis acumuladas de más de 5 g.

**** La extravasación puede causar irritación química.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA: 4.1.2.0.N10

Siendo las 16:00 del día 23 de junio de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

Miembro SEM

Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABON

Miembro SEM

Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO

Miembro SEM

Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ

Miembro SEM

Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO

Director Técnico de Medicamentos y

Productos Biológicos

Presidente SEM

Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO

ARGUELLES

Secretario Sala Especializada de

Medicamentos

Sesión Virtual

Acta No. 08 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co

