

Contenido	
ACTA No. 05 DE 2025 Segunda parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	3
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación.....	3
3.1.4.1 VYXEOS®.....	3
3.1.4.2 SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 65MG TABLETAS.....	21
SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 70MG TABLETAS.....	21
SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 75MG TABLETAS.....	21
3.1.4.3 EMBLAVEO®.....	24
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.....	39
3.1.5.1 KELZY®.....	39
3.1.5.2 OROXELAM®.....	40
3.1.5.3 OPSUMIT® 2.5 MG TABLETAS DISPERSABLES.....	50
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.....	63
3.1.7.1 AFENIB® SORAFENIB 200 MG TABLETAS.....	63
3.1.7.2 MAXGALIN 150.....	64
3.1.7.3 PRAMIPEXOL 0.375 mg Tabletas de liberación prolongada.....	65
PRAMIPEXOL 0.75 mg Tabletas de liberación prolongada.....	65
PRAMIPEXOL 1.5 mg Tabletas de liberación prolongada.....	65
PRAMIPEXOL 3.0 mg Tabletas de liberación prolongada.....	65
3.1.13 Unificaciones.....	67
3.1.13.1 RIVASTIGMINA.....	67
3.1.13.2 CLOTRIMAZOL 4% + CLINDAMICINA 2% CREMA VAGINAL.....	79

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 05, 06, 07, 08, 09, 12, 13 Y 14 DE MAYO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 VYXEOS®

Expediente : 20293202
Radicado : 20241276735
Fecha : 25/10/2024
Interesado : JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED

Composición: Cada vial de polvo concentrado para solución para perfusión contiene daunorubicina 44 mg y citarabina 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Vyxeos está indicado para el tratamiento en adultos de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD), de diagnóstico reciente.

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Vyxeos_PI_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01, allegado mediante radicado No. 20241276735
- Inserto Vyxeos_PIL_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01, allegado mediante radicado No. 20241276735

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241276735 se solicita evaluación farmacológica de nueva asociación y nueva forma farmacéutica, para la asociación de citarabina más daunorubicina 100 mg más 44 mg polvo concentrado para solución para perfusión (liposomal) en la indicación “... *tratamiento en adultos de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD), de diagnóstico reciente*”; asimismo, aprobación de inserto Vyxeos_PIL_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01 e información para prescribir Vyxeos_PI_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01.

El interesado allega como soporte clínico principal el estudio NCT01696084 (CLTR0310-301, Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection Versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60-75 Years of Age With Untreated High Risk (Secondary) AML) de fase 3, abierto que incluyó 309 pacientes de 60 a 70 años con leucemia mieloide aguda secundaria recién diagnosticada, de los cuales 153 recibieron citarabina más daunorrubicina liposomal (CPX-351) y 156 recibieron citarabina más daunorrubicina en esquema convencional (7 más 3) para un seguimiento por 5 años; se encontró que el 14,4% de los que recibieron CPX-351 completaron el tratamiento vs 6.4% en el grupo control (7 más 3); la mediana de sobrevida en el grupo CPX-351 fue de 9,56 meses versus 5,95 meses para el grupo 7 más 3 (HR = 0,69; IC del 95% = 0,52; 0,90, valor de p con la prueba del orden logarítmico estratificada [unilateral] = 0,003) y la tasa de sobrevida global (SG) a los 5 años fue 18% frente al 8% respectivamente.

Las incidencias de eventos adversos no hematológicos fueron comparables entre los grupos, a pesar de una fase de tratamiento más larga y un tiempo prolongado para la recuperación del recuento de neutrófilos y plaquetas con CPX-351; presentaron bacteriemia el 10.7% de los tratados con CPX-351 frente al 4.2% en el grupo control. Las tasas de mortalidad temprana con CPX-351 y 7 más 3 fueron de 5.9% y 10.6% (P de dos lados = 0.149) hasta el día 30 y de 13.7% y 21.2% (P de dos lados = 0.097) hasta el día 60. La causa más frecuente de muerte en ambos grupos fue la leucemia progresiva (70 [56%] de 124 muertes en el grupo CPX-351 y 74 [53%] de 140 muertes en el grupo 7 más 3). Seis (5%) de las 124 muertes en el grupo CPX-351 y siete (5%) de las 140 muertes en el grupo 7 más 3 se consideraron relacionadas con el tratamiento del estudio.

Como información clínica adicional allega:

- Estudio NCT00389428 (CLTR0305-101, Phase 1 Study of CPX-351(Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Patients With Advanced Hematologic Malignancies.) de fase 1 de CPX-351 (citarabina y daunorubicina) incluyó 48 pacientes con cánceres hematológicos avanzados para determinar la dosis a utilizar en estudios fase 2.
- Estudio NCT00788892 (CLTR0308-204, Phase IIB, Multicenter, Randomized, Open Label Trial of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection Versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients With Untreated AML 60-75 Years of Age) de fase 2B, aleatorizado, abierto incluyó pacientes con LMA no tratada de 60 a 75 años de los cuales 84 recibieron citarabina y daunorubicina liposomal (CPX-351) y 41 recibieron citarabina y daunorubicina en esquema convencional (7 + 3), en el conjunto de análisis evaluable para la eficacia se encontró una proporción de respuesta completa del 48,8% en ambos grupos de tratamiento (p = 0,5745).
- Estudio NCT00822094 (CLTR0308-205, Phase IIB, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Of CPX-351 (Cytarabine : Daunorubicin) Liposome Injection Versus Intensive Salvage Therapy In Adult Patients ≤ 65 Years Old With AML In First Relapse Following An Initial CR > 1 Month Duration) de fase 2B, aleatorizado y abierto incluyó 81 pacientes grupo de tratamiento con CPX-351 y a los 44 sujetos en el

grupo de tratamiento con terapia de último recurso. Se encontró que al año sobrevivían 29 de 81 (35,8%) del grupo CPX-351 versus 12 de 44 (27,3%) en el grupo control, diferencia no tuvo significancia estadística ($p = 0,43$)

- Estudio NCT02238925 (CLTR0310-206, An Open Label Phase II Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of the Potential for QTc Prolongation Following First Induction Treatment With CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Acute Leukemias and MDS Patients) de fase 2 abierto, en el que se realizó evaluación farmacodinámica y farmacocinética y el potencial para la prolongación del QTc en 26 pacientes.

El interesado presenta PSUR que incluyó el periodo de 3 agosto de 2022 al 3 de agosto de 2023 en el que informa que la exposición acumulativa al medicamento se calcula en 14204 pacientes y que se desarrollaron los estudios poscomercialización acordados con agencias de referencia; 1) CPX-351-402 en el que se evaluó la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión en sujetos adultos y 2) CPX-351-102 en el que se caracterizó la farmacocinética y seguridad de CPX-351 en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, sin que haya surgido información que afecte el balance beneficio-riesgo de manera desfavorable.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva asociación y nueva forma farmacéutica solicitada por el interesado con la siguiente información:

Composición: Cada vial de polvo concentrado para solución para perfusión contiene daunorubicina 44 mg y citarabina 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para perfusión

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad grave a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Otros medicamentos que contienen daunorubicina y/o citarabina

Vyxeos no se debe sustituir ni intercambiar con otros medicamentos que contengan daunorubicina y/o citarabina. Debido a las diferencias sustanciales en los parámetros farmacocinéticos, las recomendaciones de dosis y pauta de administración para Vyxeos son distintas de las correspondientes para daunorubicina hidrocloreto inyectable, citarabina inyectable, citrato de daunorubicina liposomal inyectable y citarabina liposomal inyectable. Se debe verificar el nombre del medicamento y la dosis antes de la administración, para evitar errores de administración.

Mielosupresión grave

Se ha notificado mielosupresión grave (incluidos infecciones y acontecimientos hemorrágicos mortales) en pacientes tras la administración de una dosis terapéutica de Vyxeos. Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves o mortales, incluidas hemorragias mortales del sistema nervioso central (SNC), asociados con trombocitopenia grave, en pacientes tratados con Vyxeos. Se debe hacer una evaluación inicial del recuento celular sanguíneo, y controlar a los pacientes de forma minuciosa durante el tratamiento con Vyxeos para detectar posibles complicaciones clínicas por mielosupresión. Debido a la prolongada semivida plasmática de Vyxeos, puede que se prolongue el tiempo de recuperación de los valores de RAN y plaquetas y se requiera control adicional.

Se pueden administrar antiinfecciosos (que incluyen antibacterianos, antivirales, antimicóticos) con carácter profiláctico durante el periodo de neutropenia profunda hasta que el RAN vuelva a un valor de 500/ μ l o mayor. Si se producen complicaciones por mielosupresión, se deben utilizar medidas de soporte adecuadas, por ejemplo, antiinfecciosos, factores estimulantes de colonias o transfusiones. Se deben controlar regularmente los recuentos celulares sanguíneos hasta la recuperación.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. El tratamiento previo con antraciclinas (incluidos los pacientes que han recibido previamente las dosis máximas recomendadas acumuladas de doxorubicina o daunorubicina hidrocloreto), una cardiopatía preexistente (incluido deterioro de la función cardíaca), radioterapia previa en el mediastino o el uso concomitante de medicamentos cardiotoxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca inducida por daunorubicina.

En dos estudios de un solo grupo de 65 niños previamente tratados con antraciclina, con LMA recidivante o resistente tratada con un solo ciclo de inducción (Ciclo 1) de Vyxeos, se observaron trastornos cardíacos (incluida taquicardia sinusal, prolongación de QT y fracción de eyección disminuida). Otros estudios a largo plazo con antraciclina/antracenediona en niños sugieren que se pueden producir cardiomiopatías congestivas con una latencia de varios años.

Las dosis acumuladas totales de daunorubicina no liposomal superiores a 550 mg/m² han sido asociadas con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por el tratamiento. Este límite parece más bajo (400 mg/m²) en pacientes que han recibido radioterapia en el mediastino. No se ha determinado la relación entre la dosis acumulada de Vyxeos y el riesgo de toxicidad cardíaca. La exposición acumulada total a daunorubicina se describe en la tabla siguiente.

Tabla 3: Exposición acumulada a daunorubicina por ciclo de Vyxeos

Tratamiento	Daunorubicina por dosis	Cantidad de dosis por ciclo	Daunorubicina por ciclo
Primera inducción	44 mg/m ²	3	132 mg/m ²
Segunda inducción	44 mg/m ²	2	88 mg/m ²
Cada consolidación	29 mg/m ²	2	58 mg/m ²

Se recomienda una evaluación cardíaca al inicio con un electrocardiograma (ECG) y una angiografía con radionúclidos (MUGA, por sus siglas en inglés) o ecocardiograma (ECHO), especialmente en los pacientes con factores de riesgo para un aumento de la toxicidad cardíaca. Se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

Se deberá suspender el tratamiento con Vyxeos en pacientes con deterioro de la función cardíaca, salvo que el beneficio de iniciar o continuar el tratamiento supere al riesgo.

Anticoncepción y embarazo

Se debe informar a las pacientes que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Vyxeos. Tanto los pacientes varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses posteriores a la última dosis de Vyxeos.

Reacciones por hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, con el uso de daunorubicina y citarabina.

Para síntomas moderados de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción moderada, rubefacción, disnea leve, molestias torácicas), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg o equivalente) y dexametasona por vía intravenosa (10 mg). No se debe reiniciar la perfusión. Al volver a tratar al paciente, se debe administrar Vyxeos en la misma dosis y velocidad, y con premedicación.

Para síntomas severos o potencialmente mortales de hipersensibilidad (por ejemplo, hipotensión que requiere tratamiento con vasopresores, angioedema, distrés respiratorio que requiere tratamiento de broncodilatación, urticaria generalizada), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa, y se añadirá epinefrina (adrenalina) o broncodilatadores si estuvieran indicados. La perfusión no debe reiniciarse ni tampoco se debe intentar volver a repetir el tratamiento. El tratamiento con Vyxeos se debe interrumpir con carácter permanente. Se debe controlar a los pacientes hasta la resolución de los síntomas.

Necrosis tisular

Daunorubicina ha sido asociada con necrosis del tejido local en el lugar de extravasación del medicamento. En los estudios clínicos con Vyxeos se produjo un acontecimiento de extravasación, pero no se observó necrosis. Se deben tomar precauciones para asegurar que no se produzca extravasación del medicamento al administrar Vyxeos. Vyxeos se debe administrar solo por vía intravenosa. No administrar por vía intramuscular, intratecal ni subcutánea.

Evaluación de la función hepática y renal

La insuficiencia hepática puede aumentar el riesgo de toxicidad asociado con daunorubicina y citarabina. Se recomienda la evaluación de la función hepática mediante análisis clínicos convencionales antes de la administración de Vyxeos, y periódicamente durante el tratamiento. No hay experiencia con Vyxeos en pacientes con un valor inicial de bilirrubina en suero superior a 50 µmol/l o enfermedad renal terminal tratada con diálisis. Vyxeos solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave si los beneficios superan los riesgos.

Análisis clínicos

Vyxeos puede inducir hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de células leucémicas. Se deben controlar los niveles de ácido úrico en sangre y en caso de presentarse hiperuricemia se iniciará un tratamiento apropiado.

Antecedentes de enfermedad de Wilson u otro trastorno relacionado con el metabolismo del cobre

Cada vial contiene 100 mg de gluconato de cobre, que corresponde a 14 mg de cobre elemental. Vyxeos solo se debe utilizar en pacientes con antecedentes de enfermedad de Wilson u otro trastorno relacionado con el metabolismo del cobre si los beneficios superan los riesgos. Interrumpir la administración de Vyxeos en pacientes con signos o síntomas de toxicidad aguda por cobre.

Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben Vyxeos. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, puede que la respuesta a dichas vacunas se vea disminuida.

Mucositis gastrointestinal y diarrea

Se debe tomar en consideración que la absorción de los medicamentos administrados por vía oral se puede ver influenciada de forma considerable por la mucositis gastrointestinal y/o diarrea que se produce con frecuencia en asociación con la quimioterapia intensiva.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Para descartar el embarazo, a las mujeres en edad fértil se les debe hacer una prueba de embarazo antes de iniciar la administración de Vyxeos. Tanto los pacientes varones con parejas en edad fértil como las pacientes mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Vyxeos y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Vyxeos en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, no debe utilizarse Vyxeos durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento y justifique el posible riesgo para el feto.

Si se utiliza el medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la administración de Vyxeos, se debe informar a la paciente el posible riesgo para el feto. En cualquier caso, se recomienda el examen cardiológico y un recuento sanguíneo en los fetos y neonatos de madres que recibieron tratamiento durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Vyxeos se excreta en la leche materna. Dado el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por el uso de Vyxeos, se debe informar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Vyxeos.

Fertilidad

En función de los hallazgos en animales, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con Vyxeos.

Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de Vyxeos a dosis repetidas se evaluó en estudios de toxicidad de perfusión intravenosa en dos ciclos con periodos de recuperación de 28 días en ratas y perros. Se presentaron efectos adversos de Vyxeos en todos los niveles de dosis (márgenes de seguridad bajos a nulos en función de las exposiciones sistémicas), y fueron en general coherentes con los documentados para daunorubicina y/o citarabina no liposomal, que abarcan principalmente hallazgos gastrointestinales y hematológicos. Si bien en estos estudios se incluyeron parámetros para sistema nervioso central (SNC) y sistema cardiovascular, dadas la morbilidad y mortalidad observadas, la información fue insuficiente para realizar una evaluación integrada de la farmacología de seguridad de Vyxeos.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Vyxeos. Sin embargo, sí hay disponibles estudios de los agentes únicos.

Genotoxicidad

Citarabina o su metabolito activo Ara-C fueron mutagénicos (ensayo de mutagenicidad bacteriana) y clastogénica *in vitro* (aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas [ICH] en leucocitos humanos) e *in vivo* (aberraciones cromosómicas y ensayo de ICH en roedor). Citarabina provocó la transformación de las células de embrión de hámster y de células H43 de rata *in vitro* y fue clastogénica para las células meióticas. Daunorubicina fue mutagénica (ensayo de mutagenicidad bacteriana, ensayo en células V79 de hámster) y clastogénica *in vitro* (linfoblastos humanos CCRF-CEM) e *in vivo* (ensayo de ICH en médula ósea de ratón).

Carcinogenicidad

No se identificaron estudios con citarabina. Los datos publicados de Ara-C, el metabolito activo de citarabina, no aportaron evidencias de carcinogenicidad. Los datos publicados de daunorubicina sugieren una posible tumorigenicidad en ratas después de una única dosis de 5 o 10 mg/kg (0,68 a 1,4 veces la dosis recomendada para humanos basada en mg/m²). El grupo de trabajo IARC (IARC 2000) clasificó daunorubicina en el grupo 2B (posiblemente carcinógeno para los humanos).

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Citarabina fue embriotóxica en ratones y teratogena en ratones y ratas cuando se administró durante el periodo de organogenia. Citarabina también causó anomalías en las cabezas de los espermatozoides en ratones y afectó a la espermatogenia en ratas. Una dosis única de citarabina en ratas, administrada el día 14 de gestación, redujo el tamaño cerebral prenatal y postnatal y causó un deterioro permanente de la capacidad de aprendizaje. Daunorubicina fue embriotóxica y causó malformaciones fetales en ratas cuando se administró durante el periodo de organogenia. Además, daunorubicina provocó atrofia testicular y aplasia total de espermatoцитos en los túbulos seminíferos en perros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vyxeos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga y mareos con el uso de Vyxeos. En consecuencia, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes fueron hipersensibilidad, que incluye erupción (66,9%), neutropenia febril (63,5%), edema (52,3%), diarrea/colitis (49,9%), mucositis (49,9%), fatiga (46,4%), dolor musculoesquelético (44,5%), dolor abdominal (36,3%), disminución del apetito (33,9%), tos (33,9%), cefalea (32,3%), escalofríos (31,2%), arritmia (30,4%), pirexia (29,6%), trastornos del sueño (25,1%) e hipotensión (23,7%).

Las RAM más graves y de mayor frecuencia fueron infección (58,7%), cardiotoxicidad (18,7%) y hemorragia (13,1%).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se han incluido las RAM en la categoría adecuada según la mayor frecuencia observada en alguno de los principales estudios clínicos.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$; de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Para la clasificación de RAM que se presentan con grados 3-5, hay una lista comprensiva puesta a disposición por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos en NCI CTCAE. La toxicidad se clasifica como leve (Grado 1), moderada (Grado 2), grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con parámetros específicos conforme al sistema orgánico involucrado. Muerte (Grado 5) se utiliza para algunos de los criterios para indicar un fallecimiento.

Tabla 4: RAM notificadas en estudios clínicos en pacientes tratados con Vyxeos (n=375)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infección (78,1)	<u>Muy frecuentes</u> Infección (58,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia febril (63,5) <u>Frecuentes</u> Trombocitopenia (4,5) Neutropenia (3,7) Anemia (3,2)	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia febril (62,4) <u>Frecuentes</u> Trombocitopenia (3,7) Neutropenia (3,5) Anemia (2,1)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Muy frecuentes</u> Hipersensibilidad (incluida erupción) (66,9)	<u>Frecuentes</u> Hipersensibilidad (incluida erupción) (9,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> Síndrome de lisis del tumor (7,5)	<u>Frecuentes</u> Síndrome de lisis del tumor (2,7)
Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes</u> Trastornos del sueño (25,1) Ansiedad (17,3) Delirio (15,5)	<u>Frecuentes</u> Delirio (2,4) <u>Poco frecuente</u> Trastornos del sueño (0,5)
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Cefalea (32,3) Mareos (23,2)	<u>Frecuentes</u> Cefalea (1,1) <u>Poco frecuentes</u> Mareos (0,8)
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Alteración visual (10,4)	<u>Poco frecuentes</u> Alteración visual (0,3)
Trastornos cardíacos	<u>Muy frecuentes</u> Cardiotoxicidad (72) Arritmia ^a (30,4) Dolor torácico (17,6)	<u>Muy frecuentes</u> Cardiotoxicidad (18,7) <u>Frecuentes</u> Arritmia ^a (4,3) Dolor torácico (1,9)
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Hemorragia (69,1) Hipotensión (23,7) Hipertensión (17,3)	<u>Muy frecuentes</u> Hemorragia (13,1) <u>Frecuentes</u> Hipertensión (6,9) Hipotensión (4,5)

Clasificación por órganos y sistemas	RAM/Frecuencia (%)	RAM de grado 3-5/Frecuencia (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea (36,5) Tos (33,9) Derrame pleural (13,9)	<u>Muy frecuentes</u> Disnea (13,1) <u>Poco frecuentes</u> Derrame pleural (0,8)
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Náuseas (51,7) Diarrea/colitis (49,9) Mucositis (49,9) Estreñimiento (42,7) Dolor abdominal (36,3) Apetito disminuido (33,9) Vómitos (27,7) <u>Frecuentes</u> Dispepsia (9,6)	<u>Frecuentes</u> Diarrea/colitis (6,1) Dolor abdominal (2,9) Mucositis (2,1) Apetito disminuido (1,6) Estreñimiento (1,1) Náuseas (1,1) <u>Poco frecuentes</u> Dispepsia (0,5) Vómitos (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Prurito (17,3) Hiperhidrosis (10,1) <u>Frecuentes</u> Sudores nocturnos (8,3) Alopecia (3,2) <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (0,8)	<u>Poco frecuentes</u> Hiperhidrosis (0,3)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor musculoesquelético (44,5)	Frecuentes Dolor musculoesquelético (5,1)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes Insuficiencia renal (10,4)	Frecuentes Insuficiencia renal (6,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Edema (52,3) Fatiga (46,4) Escalofríos (31,2) Pirexia (29,6)	Muy frecuentes Fatiga (10,4) Frecuentes Pirexia (3,2) Edema (2,7) Poco frecuentes Escalofríos (0,3)

^a Los términos del grupo arritmia incluyen fibrilación auricular, bradicardia, y la arritmia comunicada de manera más frecuentes fue taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Debido a la neutropenia que se experimenta con Vyxeos, las infecciones de diversos tipos fueron RAM muy frecuentes. Las RAM de infecciones graves más frecuentemente observadas en la población de los estudios clínicos fueron neumonía, sepsis y bacteriemia.

La incidencia de acontecimientos infecciosos fue del 78,1%; la incidencia de acontecimientos no graves de infecciones fue del 73,1%, la incidencia de acontecimientos graves de infecciones fue del 28,5%; la incidencia de infecciones que llevaron a la interrupción fue del 0,5%. La incidencia de infecciones mortales fue del 6,9%. Las infecciones mortales fueron sepsis y neumonía.

Hemorragia

Debido a la trombocitopenia experimentada con Vyxeos, se observaron diversos acontecimientos hemorrágicos en los estudios clínicos. El acontecimiento hemorrágico más frecuente fue epistaxis y a la mayoría de estos se los consideró no graves (29,1%). La incidencia de acontecimientos hemorrágicos fue del 69,1%; la incidencia de acontecimientos no graves de hemorragia fue del 67,2 %; la incidencia de acontecimientos graves de hemorragia fue del 5,6%; la incidencia de hemorragias que llevaron a la interrupción fue 0. La incidencia de hemorragia mortal fue del 2,1%. Se observaron acontecimientos hemorrágicos graves o mortales, incluidas hemorragias mortales del SNC, asociados con trombocitopenia grave en pacientes tratados con Vyxeos.

Cardiotoxicidad

Se observaron cardiotoxicidades en los estudios clínicos con Vyxeos. Las RAM graves notificadas con más frecuencia fueron disminuciones de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. La incidencia de todos los acontecimientos de cardiotoxicidad fue del 72,0%; la incidencia de acontecimientos no graves de cardiotoxicidad fue del 68,5%, la incidencia de acontecimientos graves de cardiotoxicidad fue del 9,1%; la incidencia de cardiotoxicidad que llevó a la interrupción fue 0,5%. La incidencia de acontecimientos mortales de cardiotoxicidad fue del 0,5%. Se notificó paro cardíaco como un acontecimiento mortal; el paciente presentó trombocitopenia y neutropenia que contribuyeron al paro cardíaco.

Hipersensibilidad

Las reacciones por hipersensibilidad fueron RAM muy frecuentes en los estudios clínicos con Vyxeos. Las RAM por hipersensibilidad notificadas con más frecuencia fueron erupciones y la mayoría de ellas fueron no graves (38,9%). La incidencia de todos los acontecimientos de hipersensibilidad fue del 66,9%; la incidencia de acontecimientos no graves de hipersensibilidad fue del 66,4%, de los cuales el 38,9% fueron erupción; la incidencia de acontecimientos graves de hipersensibilidad fue del 1,1%; la frecuencia de hipersensibilidad que llevó a la interrupción fue 0. La frecuencia de acontecimientos mortales por hipersensibilidad fue 0.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Vyxeos en 38 pacientes pediátricos con LMA recidivante en el estudio AAML 1421 en general fue similar al observado en la dosis recomendada aprobada en adultos con diagnóstico reciente de LMA tratados con Vyxeos. Sin embargo, las reacciones adversas en el estudio AAML 1421 observados en pacientes pediátricos que fueron diferentes o más intensos que los observados en adultos (aceptando las limitaciones de las comparaciones entre estudios) incluyeron erupción maculopapular (47,4 %), prolongación de QT en el electrocardiograma (28,9 %), la aparición temprana de cardiotoxicidad (definida como una reducción > 10 % de FEVI hasta FEVI final < 50 % FEVI; 21,0 %), hipocalcemia grave (13,2 %), hiperglucemia (7,9 %) y ALT elevada (7,9 %). Se observó hipertensión en el 18,2 % de estos pacientes pediátricos.

No hay disponibles datos de seguridad pediátrica a largo plazo después de la duración del estudio (26 meses). Por lo tanto, no hay datos de seguridad pediátrica para abordar la cardiotoxicidad a largo plazo de Vyxeos, incluida la cardiotoxicidad a largo plazo cuando se utiliza en dosis superiores a la dosis máxima acumulada de antraciclina a lo largo de la vida. No hay datos sobre los efectos del tratamiento con Vyxeos sobre el crecimiento y la maduración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a:

Para Chile: Laboratorio Tecnofarma al teléfono 225949200 o a la dirección electrónica “www.tecnofarma.cl”.

Para Colombia: farmacovigilancia@adlum.com.co

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con Vyxeos. Se estima que la liberación de daunorubicina y citarabina en la formulación de Vyxeos reduce la posibilidad de interacciones, ya que las concentraciones sistémicas de fármaco libre de daunorubicina y citarabina son mucho menores que cuando se administran en una formulación no liposomal.

Agentes cardiotóxicos

El uso simultáneo de cardiotóxicos puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. El uso de Vyxeos en pacientes que previamente han recibido doxorubicina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. No administrar Vyxeos en combinación con otros cardiotóxicos salvo que la función cardíaca del paciente esté estrechamente controlada.

Agentes hepatotóxicos

Los medicamentos hepatotóxicos pueden deteriorar la función hepática y aumentar la toxicidad. Como daunorubicina es metabolizada por el hígado, los cambios en la función hepática inducidos por tratamientos concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de Vyxeos. Se debe controlar la función hepática con más frecuencia si se administra Vyxeos conjuntamente con hepatotóxicos.

Vía de administración: Parenteral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Vyxeos se debe iniciar y controlar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos quimioterápicos.

Vyxeos tiene una posología distinta de daunorubicina inyectable y citarabina inyectable, y no se debe intercambiar con otros medicamentos que contienen daunorubicina y/o citarabina.

Posología

La administración de Vyxeos se basa en la superficie corporal del paciente (SC) conforme a la siguiente pauta:

Tabla 2: Pauta de administración de Vyxeos

Tratamiento	Pauta de administración
Primera inducción	daunorubicina 44 mg/m ² y citarabina 100 mg/m ² los días 1, 3 y 5
Segunda inducción	daunorubicina 44 mg/m ² y citarabina 100 mg/m ² los días 1 y 3
Consolidación	daunorubicina 29 mg/m ² y citarabina 65 mg/m ² los días 1 y 3

Pauta de administración recomendada para inducción de remisión

La pauta recomendada de administración de Vyxeos es 44 mg/100 mg/m², administrado por vía intravenosa durante 90 minutos:

- los días 1, 3 y 5 como primer ciclo del tratamiento de inducción;
- los días 1 y 3 como ciclo posterior del tratamiento de inducción, de ser necesario.

Se puede administrar un ciclo posterior de inducción en pacientes que no muestran una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para obtener una médula de apariencia normal se puede requerir más de un ciclo de inducción. La evaluación de la médula ósea tras la recuperación del ciclo previo de tratamiento de inducción determina si es necesario un ciclo de inducción adicional. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente se siga beneficiando o hasta la progresión de la enfermedad, hasta un máximo de dos ciclos de inducción.

Pauta de administración recomendada para consolidación

El primer ciclo de consolidación se debe administrar de 5 a 8 semanas después del inicio de la última inducción.

La pauta recomendada de administración de Vyxeos es 29 mg/65 mg/m², administrado por vía intravenosa durante 90 minutos:

- los días 1 y 3 como ciclos posteriores del tratamiento de inducción, si es necesario.

Se recomienda tratamiento de consolidación para los pacientes en remisión que han recuperado un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 500/μl y cuyo recuento de plaquetas se ha recuperado a un valor superior a 50.000/μl en ausencia de toxicidad inaceptable. Se puede administrar un ciclo posterior de consolidación en pacientes que no presenten progresión de la enfermedad ni toxicidad inaceptable en el periodo de 5 a 8 semanas posteriores al inicio de la primera consolidación. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente se siga beneficiando o hasta la progresión de la enfermedad, hasta un máximo de dos ciclos de consolidación.

Ajustes de dosis recomendada durante el tratamiento

Se debe controlar a los pacientes para identificar una respuesta hematológica y toxicidades.

Se debe retrasar o interrumpir la administración con carácter permanente, de ser necesario, como se describe más adelante.

Se puede medicar previamente a los pacientes para náuseas y vómitos. Se debe considerar un tratamiento antihiperuricémico (por ejemplo, alopurinol) antes de iniciar la administración de Vyxeos.

Hipersensibilidad

Para síntomas leves de hipersensibilidad (por ejemplo, rubefacción, erupción, prurito leves), se debe suspender el tratamiento y se debe supervisar al paciente, incluido el control de signos vitales. Se debe reiniciar el tratamiento lentamente una vez que los síntomas se hayan resuelto, reduciendo a la mitad la velocidad de la perfusión, y se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) por vía intravenosa y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa.

Para síntomas moderados de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción moderada, rubefacción, disnea leve, molestias torácicas), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg o equivalente) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa. No se debe reiniciar la perfusión. Al volver a tratar al paciente, se debe administrar Vyxeos en la misma dosis y velocidad, y con premedicación.

Para síntomas graves o potencialmente mortales de hipersensibilidad (por ejemplo, hipotensión que requiere tratamiento con vasopresores, angioedema, distrés respiratorio que requiere tratamiento de broncodilatación, urticaria generalizada), se debe suspender el tratamiento. Se debe administrar difenhidramina (20-25 mg) y dexametasona (10 mg) por vía intravenosa, y se añadirá epinefrina (adrenalina) o broncodilatadores si estuvieran indicados. No reiniciar la perfusión, ni repetir el tratamiento. El tratamiento con Vyxeos se debe interrumpir con carácter permanente. Se debe controlar a los pacientes hasta la resolución de los síntomas.

Cardiotoxicidad

Se recomienda una evaluación de la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento, en especial en pacientes con un alto riesgo de toxicidad cardíaca. Se debe suspender el tratamiento con Vyxeos en los pacientes que presenten signos o síntomas de cardiomiopatía, salvo que los beneficios superen los riesgos.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis programada de Vyxeos, se deberá administrar dicha dosis lo más pronto posible y se ajustará la pauta de administración en forma acorde, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] 60 ml/min a 89 ml/min según la ecuación de Cockcroft Gault [C-G]), moderada (CrCL 30 ml/min a 59 ml/min) o grave (CrCL <30 ml/min). No hay experiencia con Vyxeos en pacientes con enfermedad renal terminal tratada con diálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con un nivel de bilirrubina inferior o igual a 50 µmol/l. No hay experiencia con Vyxeos en pacientes con insuficiencia hepática que dé lugar a un nivel de bilirrubina superior a 50 µmol/l. Vyxeos solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave si los beneficios superan los riesgos.

Población de edad avanzada

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (≥65 años).

Población pediátrica

Fuera de sus indicaciones autorizadas, Vyxeos se ha estudiado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 a 21 años con LMA recidivante. Debido al limitado tamaño de estos estudios, no es posible concluir que los beneficios de usarlo superen los riesgos.

Los datos actualmente disponibles están descriptos en las secciones “*Farmacodinamia*” y “*Farmacocinética*”, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vyxeos es solo para vía intravenosa. No se debe administrar por vía intramuscular, intratecal ni subcutánea.

Vyxeos se administra mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 90 minutos. Se deben tomar precauciones que aseguren que no haya extravasación, para prevenir el riesgo de necrosis tisular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver “*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*”.

Instrucciones de preparación:

- Determinar la dosis y la cantidad de viales de Vyxeos en función de la superficie corporal del paciente individual tal como se indica en “Posología/Dosificación – Modo de Administración”.
- Retirar la cantidad adecuada de viales de Vyxeos de la heladera, y esperar durante 30 minutos a que alcance la temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- A continuación, reconstituir cada vial con 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables utilizando una jeringa de 20 ml, e inmediatamente después poner en marcha un temporizador de 5 minutos.
- Hacer girar con cuidado el contenido del vial durante 5 minutos, mientras se invierte suavemente el vial cada 30 segundos.
- No calentar, arremolinar ni agitar vigorosamente.
- Tras la reconstitución, dejar reposar por 15 minutos.
- El producto reconstituido será una dispersión opaca y homogénea, púrpura, básicamente libre de partículas visibles.
- Si el medicamento reconstituido no se diluye de inmediato en una bolsa para perfusión, conservar en heladera (2 °C a 8 °C) por un máximo de 4 horas.
- Tras la conservación del medicamento reconstituido en el vial durante un máximo de 4 horas entre 2 °C y 8 °C, el medicamento reconstituido deberá diluirse de inmediato en una solución para perfusión y administrarse durante un tiempo de perfusión de 90 minutos.
 - o El medicamento reconstituido en el vial y el medicamento reconstituido que se ha diluido en una solución para perfusión son estables durante 4 horas si se conservan a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. El periodo de estabilidad de 4 horas del medicamento reconstituido en el vial no permite ningún periodo de estabilidad adicional de 4 horas después de haber diluido la dosis pertinente del vial reconstituido en la solución para perfusión.
 - o El periodo de estabilidad de 4 horas cuando el medicamento reconstituido diluido en la bolsa para perfusión se conserva entre 2 °C y 8 °C no incluye el tiempo necesario para la reconstitución ni el tiempo de 90 minutos para perfusión.
 - o La solución para perfusión diluida debe perfundirse de inmediato durante el tiempo de 90 minutos para perfusión tras el periodo de estabilidad de hasta 4 horas.
- Calcular el volumen de Vyxeos reconstituido requerido utilizando la siguiente fórmula: [volumen requerido (ml) = dosis de daunorubicina (mg/m²) x SC del paciente (m²)/2,2 (mg/ml)]. La concentración de la solución reconstituida es 44 mg/20 ml (2,2 mg/ml) de daunorubicina y 100 mg/20 ml (5 mg/ml) de citarabina.
- Invertir suavemente cada vial 5 veces antes de retirar el concentrado para dilución.
- Retirar en forma aséptica el volumen calculado de Vyxeos reconstituido del vial o viales con una jeringa estéril, y transferirlo a una bolsa para perfusión con 500 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables, o de glucosa al 5%. Puede que quede medicamento residual en el vial. Desechar la parte no utilizada.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. La dilución del medicamento reconstituido da lugar a una dispersión homogénea y translúcida, púrpura oscuro.
- Si la solución para perfusión diluida no se utiliza de inmediato, conservar en nevera (2 °C a 8 °C) por un máximo de 4 horas.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución después de la refrigeración.

Instrucciones de administración

- Vyxeos no debe mezclarse ni administrarse como perfusión con otros medicamentos.
- Administrar Vyxeos por perfusión intravenosa constante durante 90 minutos mediante una bomba de perfusión a través de un catéter venoso central o un catéter central de inserción periférica. Se puede usar un filtro de membrana en línea para la perfusión intravenosa de Vyxeos, siempre que el diámetro mínimo del poro del filtro sea mayor o igual a 15 µm.
- Enjuagar la línea después de la administración con solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01XY01	CITARABINA + DAUNORUBICINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A DAUNORUBICINA	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE (LIPOSOMAL)	100 mg + 44 mg (Vial x 20 mL)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Vyxeos_PIL_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01 y la información para prescribir Vyxeos_PI_CL-CY_EMA06-2023_Rev05-2024_v01, allegados mediante Radicado No. 20241276735.

3.1.4.2 SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 65MG TABLETAS
SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 70MG TABLETAS
SAK® ACETAMINOFEN 500MG + HIDROXIDO DE ALUMINIO 150MG + CAFEINA ANHIDRA 75MG TABLETAS

Expediente : 20297780
20298116
20298217
Radicado : 20241331687
20241335869
20241337019
Fecha : 20/12/2024
26/12/2024
27/12/2024
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene acetaminofén 500 mg + hidróxido de aluminio 150 mg + cafeína anhidra 65 mg

Cada tableta contiene acetaminofén 500 mg + hidróxido de aluminio 150 mg + cafeína anhidra 70 mg

Cada tableta contiene acetaminofén 500 mg + hidróxido de aluminio 150 mg + cafeína anhidra 75 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiácido, coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas, analgésico y antipirético.

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241331687, 20241335869, 20241337019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241331687 / 20241335869 / 20241337019 se solicita evaluación farmacológica de nueva asociación acetaminofén 500 mg + hidróxido de aluminio 150 mg + cafeína 65, 70 o 75 mg tabletas (SAK®) en las indicaciones *“Antiácido, coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas, analgésico y antipirético”*; así mismo, solicita aprobación de inserto versión 1.0 .

Como soporte de la solicitud señala que en las Normas Farmacológicas existen productos similares que contienen ácido acetil salicílico más cafeína más bicarbonato, adicionalmente algunas referencias bibliográficas:

- Información para pacientes publicada en el sitio web del Colegio Americano de Gastroenterología en la que, para la indigestión, presenta diversas recomendaciones que incluyen evitar el uso de café y utilizar antiácidos, no se recomiendan y no se hace alusión a productos como la asociación de la referencia. Última actualización en 2008 (Dispepsia / Indigestión | ACG [Internet]. [cited 2023 Sep 20]. Available from: <https://qi.org/patients/dispepsia-indigestion/>)
- Copia de portada, índice, prefacio y una página de un libro de farmacología publicado en 2016, que presenta un párrafo con efectos del hidróxido de aluminio

en el tubo digestivo, pero no hace alusión a asociaciones como la solicitada (Rang JRRF y GH. Rang y Dale farmacología 8 edición. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. 371–371 p.)

- Revisión narrativa sobre problemas relacionados con la hipersecreción gástrica, en la que no se hace alusión a la asociación de la referencia (Gómez Ayala AE. Problemas relacionados con la Hipersecreción Gástrica. Offarm [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2023 Sep 24];29(1):53–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-problemas-relacionados-con-hipersecrecion-gastrica-X0212047X10475119>.)
- Estudio clínico que reporta que la administración simultánea de cafeína no afecta la farmacocinética de acetaminofén ni de ácido acetil salicílico (AAS) (Weiser T, Weigmann H. *Effect of Caffeine on the Bioavailability and Pharmacokinetics of an Acetylsalicylic Acid-Paracetamol Combination: Results of a Phase I Study*. Adv Ther [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023. Sep 10];36(3):597. Available from: [/pmc/articles/PMC6824350/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3624350/)).
- Revisión narrativa sobre el tratamiento del dolor agudo publicada en 2010, que no hace alusión a la asociación de la referencia (Blanco-Tarrío E. Tratamiento del dolor agudo. Semergen. 2010 Aug;36(7):392–8).
- Alerta de FDA sobre el incremento de riesgo de sangrado digestivo alto por el consumo de antiácidos asociados a AAS de venta libre.
- Conceptos de la Sala sobre asociaciones de AAS o acetaminofén con cafeína.
- Resumen de características de producto (última revisión en 2023), aprobado en Reino Unido que contiene acetaminofén y cafeína como principios activos y bicarbonato de sodio y ácido cítrico como excipientes, con la indicado en varios tipos de dolor (*Recommended for the relief of headache, including tension headache and migraine, with gastric upset, particularly associated with over-indulgence in food or drink or both. Effervescent Paracetamol and Caffeine Granules contain an extra strength pain relieving formula with an antacid to settle the stomach. It is also recommended for the treatment of toothache, neuralgia, sore throat, period pains and symptomatic relief of rheumatic aches and pains, colds and influenza*); para este producto, la agencia inglesa presenta el bicarbonato como auxiliar de formulación y no como principio activo, lo que se refleja en que las indicaciones se limitan a cuadros de dolor con o sin fiebre, no incluye cuadros dispépticos.
- Ficha técnica española de medicamento que contiene acetaminofén y cafeína revisada en 2019.
- Revisión del sitio UpToDate sobre acetaminofén más cafeína consultada en 2023.
- Revisión del sitio UpToDate sobre hidróxido de aluminio consultada en 2023.

- Ensayo clínico sobre el efecto de las dosis máximas recomendadas de acetaminofén sobre la función hepática de pacientes alcohólicos.

Las asociaciones a dosis fija deben incluir en sus indicaciones aquellas en las que se haya demostrado mayor eficacia y/o seguridad de la asociación versus los componentes individuales y no parece prudente sumar principios activos e indicaciones como parece el caso analgésico/antipirético más antiácido para dolor/fiebre y dispepsia.

La Sala considera que la racionalidad farmacológica y terapéutica de la asociación es discutible y la información allegada no soporta las indicaciones solicitadas y recomienda requerir al interesado para que presente información clínica que demuestre la superioridad en eficacia y seguridad de la asociación propuesta sobre la administración de los componentes individuales; asimismo, demostrar las ventajas en el manejo del dolor y fiebre de adicionar hidróxido de aluminio a la asociación acetaminofén/cafeína y las ventajas de adicionar acetaminofén y cafeína a hidróxido de aluminio para *“tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas”*.

Teniendo en cuenta el incremento de riesgo de sangrado grave descrito para las asociaciones de antiácidos con ácido acetilsalicílico de venta libre y el presente concepto, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que tengan esta composición para que justifiquen a la luz del estado del arte el balance beneficio-riesgo favorable en las indicaciones aprobadas; la Sala considera prudente reformular dichos productos y limitar sus indicaciones.

3.1.4.3 EMBLAVEO®

Expediente : 20298108
Radicado : 20241335790
Fecha : 26/12/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 1,5 g de aztreonam, avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Emblaveo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos:

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), que incluye neumonía asociada a ventilador (NAV).

- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis.

Emblaveo® también está indicado para el tratamiento de infecciones por organismos aerobios Gramnegativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas.

Se debe considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir versión CDSv4.0_18Oct24_v1_Col, allegado mediante radicado No. 20241335790
- Inserto versión CDSv4.0_18Oct24_v1_Col, allegado mediante radicado No. 20241335790

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir e inserto versión CDSv4.0_18Oct24_v1_Col, allegados mediante Radicado No. 20241335790, para el medicamento Emblaveo®, principios activos aztreonam + avibactam, en las indicaciones: *“Emblaveo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos: - Infección intraabdominal complicada (IIAc). - Neumonía adquirida en el hospital (NAH), que incluye neumonía asociada a ventilador (NAV). - Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis. Emblaveo® también está indicado para el tratamiento de infecciones por organismos aerobios Gramnegativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas. Se debe considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allegó tres estudios clínicos:

Estudio NCT03329092 - C3601002 (REVISIT): Estudio fase III que evaluó la eficacia y seguridad de aztreonam + avibactam (ATM-AVI) con y sin metronidazol (MTZ) frente a meropenem ± colistina (MER ± COL) en el tratamiento de infección intraabdominal complicada (IIAc) y neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). La adición de COL al MER fue una opción si se sospechaba fuertemente de un patógeno resistente al MER. Se evaluó la eficacia mediante el cálculo de tasas de curación clínica en la visita *Test of Cure* (TOC) y la mortalidad a los 28 días. Los resultados se evaluaron mediante dos conjuntos de análisis: intención de tratar (IDT) y por protocolo (CE) para TOC e IDT para mortalidad.

El estudio tuvo un total de 422 participantes: 282 en el grupo de tratamiento con ATM-AVI ± MTZ y 140 en el grupo de tratamiento con MER ± COL). La proporción de participantes con cura clínica en la visita TOC en el conjunto de análisis por IDT fue similar entre ATM-AVI y MER ± COL (68.4% vs 65.7%). Las tasas de cura clínica en la visita TOC en el conjunto de análisis CE fueron coherentes con el conjunto de análisis con IDT (77.0% para el grupo ATM-AVI ± MTZ y 74.3% para el grupo MER ± COL).

25

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para los participantes con IIAC, la tasa de cura en el conjunto de análisis por IDT fue del 76.4% para ATM-AVI $\pm$ MTZ frente al 74.0% para MER $\pm$ COL, con una diferencia de tratamiento del 2.4% (IC del 95%: -7.4; 13.0). En el conjunto de análisis CE, la tasa de curación fue del 85.1% para ATM-AVI $\pm$ MTZ frente al 79.5% para MER $\pm$ COL.

Para los participantes con NAH/NAV, la tasa de cura en el conjunto de análisis por IDT fue del 45.9% para ATM-AVI $\pm$ MTZ frente al 41.7% para MER $\pm$ COL, con una diferencia de tratamiento del 4.3% (IC del 95%: -15.5; 23.1).

Las tasas de mortalidad a los 28 días por cualquier causa en el conjunto de análisis por IDT fueron del 1.9% (4/208) frente al 2.9% (3/104) en la IIAC y del 10.8% (8/74) frente al 19.4% (7/36) en la NAH/NAV para los grupos de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ frente a MER $\pm$ COL, respectivamente.

Estudio NCT03580044 (C3601009, ASSEMBLE) de fase III complementario al Estudio C3601002, que evaluó la eficacia y seguridad de aztreonam + avibactam (ATM-AVI) frente al mejor tratamiento disponible (BAT) en el tratamiento de adultos hospitalizados con IIAC, NP incluido NAH y NAV, Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis, debidas a bacterias gramnegativas productoras de metalo- β -lactamasas (MBL) confirmadas.

Luego de 15 participantes reclutados y terminación anticipada, la cura clínica en la visita TOC evaluada por el Comité de Adjudicación Clínica (CE) en la población IDT-micro, fue mayor en el grupo tratado con ATM-AVI (5/12 pacientes curados) en comparación con el grupo BAT (0/3).

El análisis combinado de los estudios C3601009 (diseñado específicamente para infecciones por metalo- β -lactamasas [MBL]) y C3601002 (donde se identificaron casos MBL de manera no planificada) demostró la eficacia de ATM-AVI $\pm$ MTZ en infecciones por patógenos productores de MBL. La curación clínica global en la visita TOC fue del 36.8% (7/19) para ATM-AVI $\pm$ MTZ frente al 33.3% (2/6) en el grupo comparador (micro-IDT), incrementándose al 53.8% (7/13) versus 0% (0/2) respectivamente en el análisis CE.

Estudio NCT02655419 - C3601001 (REJUVENATE): Estudio fase II no comparativo, de determinación de dosis para estipular la farmacocinética (FC), la seguridad y la tolerabilidad de ATM-AVI en el tratamiento de participantes hospitalizados con IIAC. La Cohorte 1 evaluó un régimen de dosificación de 1500 mg de ATM más 410 mg de AVI, una dosis de AVI más baja que la utilizada en los estudios de Fase 3, mientras que las Cohortes 2 y 3 evaluaron el régimen de dosificación de Fase 3 de ATM-AVI de 1500 mg de ATM más 500 mg de AVI.

Aproximadamente el 60% de los pacientes alcanzaron cura clínica en la visita TOC, con tasas específicas del 58.8% en la población IDTM y 60.9% en la población IDTMm. Al comparar las cohortes, se observó una respuesta clínica similar entre ellas, aunque ligeramente superior en la Cohorte 1: en el conjunto IDTM, la Cohorte 1 presentó una tasa de cura del 62.5%, frente al 55.6% en las Cohortes 2 y 3. Esta tendencia se mantuvo en el análisis IDTMm, donde la Cohorte 1 mostró un 66.7% de eficacia, en comparación con el 54.5% en las Cohortes 2 y 3.

Con respecto al análisis de seguridad, el programa clínico para adultos de ATM-AVI incluye 409 participantes que fueron expuestos a ATM-AVI a lo largo del programa de desarrollo clínico: 275 en el estudio de Fase 3 C3601002, 12 en el estudio de Fase 3 C3601009 y 34 en el Estudio C3601001 de Fase 2. La incidencia de EAET por cualquier causa fue del 65.6% en el grupo de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ y del 64.0% en el grupo de tratamiento con el comparador. En el grupo de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ, los EAET informados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron anemia (6.9%), aumento de ALT (6.2%), diarrea (6.2%), hipocalcemia (5.9%) y aumento de AST (5.2%); y fueron de severidad leve a moderada. La proporción de participantes con EAS por cualquier causa fue del 20.7% en el grupo de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ y del 19,4% en el grupo de tratamiento con el comparador. La proporción de participantes que tuvieron un EAET que provocó la muerte fue del 7,2% en el grupo de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ y del 8.6% en el grupo de tratamiento con el comparador.

Se informaron EAET relacionados con el tratamiento en el 13.7% (61 participantes) en general; en el 14.8% (45 participantes) en el grupo de tratamiento con ATM-AVI $\pm$ MTZ y en el 11.5% (16 participantes) en el grupo de tratamiento con el comparador.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva asociación para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada vial contiene 1,5 g de aztreonam, avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Emblaveo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos:

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), que incluye neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis.

Emblaveo® también está indicado para el tratamiento de infecciones por organismos aerobios Gramnegativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas.

Se debe considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de metalo-betalactamasas (MBL) y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento.

Uso: Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Emblaveo® y otros medicamentos antibacterianos, Emblaveo® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p. ej., penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes del tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a aztreonam u otros agentes betalactámicos. La reactividad cruzada de aztreonam con otros betalactámicos es rara; sin embargo, se debe tener precaución al administrar Emblaveo® a pacientes con antecedentes de cualquier otro tipo de hipersensibilidad a otros betalactámicos. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Emblaveo® e inicie la administración de los medicamentos y/o las medidas de soporte adecuadas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda un monitoreo adecuado durante el tratamiento con Emblaveo®. Se observaron enzimas hepáticas elevadas con Emblaveo®. Aztreonam y avibactam se eliminan principalmente a través de los riñones; por lo tanto, se debe reducir la dosis según el grado de insuficiencia renal. Ha habido algunos reportes de secuelas neurológicas con aztreonam (p. ej., encefalopatía, confusión, epilepsia, alteraciones de la conciencia, trastornos del movimiento) en pacientes con insuficiencia renal y asociado con sobredosis de betalactámicos.

El tratamiento concomitante con productos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos) puede afectar de manera adversa la función renal. Se debe monitorear la CrCL en pacientes con cambios en la función renal y la dosis de Emblaveo® se debe ajustar en consecuencia.

Limitaciones de los datos clínicos

La administración de aztreonam-avibactam para tratar a pacientes con infecciones por organismos aerobios Gramnegativos se debe realizar solamente después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el manejo terapéutico de enfermedades infecciosas. La administración de aztreonam-avibactam en estas infecciones se basa en la experiencia con aztreonam, extrapolaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD),

el estudio clínico aleatorizado de 422 adultos con IIAC o NAH/NAV y el estudio clínico aleatorizado de 15 adultos con infecciones serias causadas por bacterias Gramnegativas productoras de metalo-betalactamasas (MBL).

Trastornos sanguíneos serios

Se han reportado trastornos sanguíneos serios (p. ej., pancitopenia) con la administración de aztreonam. En caso de cambios serios en el hemograma, se recomienda interrumpir el tratamiento con Emblaveo®.

Trastornos serios de la piel

Se han reportado trastornos serios de la piel (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica [NET]) con la administración de aztreonam. En caso de cambios serios en la piel, se recomienda interrumpir el tratamiento con Emblaveo®.

Convulsiones

Rara vez se han reportado convulsiones durante el tratamiento con betalactámicos, incluido aztreonam.

Diarrea asociada a *Clostridioides Difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridioides (C.) difficile* (DACD) y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido aztreonam, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en todos los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Emblaveo®. También es necesaria una revisión cuidadosa de los antecedentes médicos. Si se sospecha o se confirma una DACD, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emblaveo®. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Organismos no susceptibles

El uso de Emblaveo® puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Prolongación del tiempo de protrombina/aumento de la actividad de los anticoagulantes orales

Se ha reportado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que reciben aztreonam (ver sección 4.8). Se han reportado numerosos casos de aumento de la actividad de anticoagulantes orales en pacientes que reciben antibióticos, incluidos los betalactámicos. Se debe llevar a cabo un monitoreo adecuado cuando se prescriben anticoagulantes de manera concomitante y puede que sea necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Interferencia con las pruebas serológicas

Se puede presentar una prueba de Coombs positiva directa o indirecta (prueba de la aglobulina directa o indirecta) durante el tratamiento con aztreonam.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de aztreonam o avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios con aztreonam en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Los estudios con avibactam en animales han mostrado una toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos.

Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en seres humanos, el aztreonam-avibactam solo se debe utilizar durante el embarazo si los potenciales beneficios superan el posible riesgo.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de aztreonam-avibactam en la leche humana. El aztreonam se excreta en la leche materna en concentraciones inferiores al 1% de las obtenidas simultáneamente en el suero materno. Se desconoce si el avibactam se excreta en la leche humana.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/infantes y, por lo tanto, las madres en periodo de lactancia deben abstenerse de amamantar durante el transcurso del tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de aztreonam-avibactam en la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con aztreonam o avibactam no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad masculina o femenina en márgenes bajos a moderados en relación con las exposiciones en humanos con base en el área de superficie corporal (en el caso del aztreonam) o con base en la exposición sistémica (en el caso del avibactam).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir u operar máquinas con Emblaveo®; sin embargo, pueden ocurrir reacciones adversas (p. ej., mareos) que pueden influir en la capacidad de conducir u operar máquinas.

Sobredosis

El uso de terapias con betalactámicos puede causar encefalopatía, confusión, epilepsia, alteraciones de la conciencia, trastornos del movimiento en pacientes con insuficiencia renal y en asociación con sobredosis con betalactámicos. Si es necesario, aztreonam y avibactam se pueden eliminar parcialmente mediante hemodiálisis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3, se trató a un total de 305 adultos con Emblaveo®. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes que ocurrieron en >5% de los pacientes tratados con aztreonam-avibactam (ATM-AVI) fueron anemia, diarrea, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST).

Se reportaron las siguientes RAMs con aztreonam en monoterapia y/o se identificaron durante los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 con Emblaveo® (N = 305).

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Categoría de Frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) Enlistadas en Orden de Gravedad Médica o Importancia Clínica Descendente Dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal Infección vaginal	Superinfección

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Trombocitosis ^b Trombocitopeni a ^d	Aumento del recuento de eosinófilos ^a Leucocitosis ^c	Pancitopenia Neutropenia Prolongación del tiempo de protrombina Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada Resultado positivo en la prueba de Coombs Resultado positivo en la prueba directa de Coombs Resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs	

Trastornos del sistema inmunitario		Reacción anafiláctica Hipersensibilidad al medicamento ^e		
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional ^f	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Encefalopatía ^g Cefalea Hipoestesia oral Disgeusia	Convulsiones Parestesia	
Trastornos oculares			Diplopía	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Extrasístoles ^h		
Trastornos vasculares		Hemorragia ⁱ		
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
		Hipotensión Rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo	Disnea Sibilancia Estornudos Congestión nasal	

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal ^l	Colitis por <i>Clostridioides Difficile</i> ^l Hemorragia gastrointestinal ^k Úlcera bucal	Colitis pseudomembranosa Mal aliento	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de transaminasas ^m	Aumento de la gamma glutamiltransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Hepatitis Ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Angioedema Necrólisis epidérmica tóxica Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Púrpura Urticaria Petequias Prurito Hiperhidrosis		

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Mialgia	
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Sensibilidad en las mamas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Flebitis ⁿ Tromboflebitis ^p Extravasación en el lugar de la infusión ^q Dolor en el lugar de la inyección ^r Pirexia	Malestar torácico ^o Astenia	Malestar	

- a. El término reportado de aumento en el recuento de eosinófilos reemplaza el término anterior de eosinofilia.
- b. Trombocitosis calculada a partir de trombocitosis y aumento en el recuento de plaquetas.
- c. Leucocitosis calculada a partir de leucocitosis y aumento en el recuento de glóbulos blancos.
- d. Trombocitopenia calculada a partir de trombocitopenia y disminución en el recuento de plaquetas.
- e. El término reportado de hipersensibilidad a medicamentos reemplaza el término anterior de hipersensibilidad.
- f. Estado confusional calculado a partir de estado confusional, delirio, desorientación y delirio en la unidad de cuidados intensivos.
- g. Encefalopatía calculada a partir de encefalopatía hipóxico-isquémica.
- h. El término reportado de extrasístoles (que incluye extrasístoles y extrasístoles supraventriculares) reemplaza el término anterior de extrasístoles ventriculares.
- i. Hemorragia calculada a partir de hemorragia vaginal y hemorragia subcutánea.
- j. Colitis por *Clostridioides Difficile* calculada a partir de colitis por *Clostridioides Difficile* e infección por *Clostridioides Difficile*.
- k. Hemorragia gastrointestinal calculada a partir de hemorragia gastrointestinal y hemorragia gástrica.
- l. Dolor abdominal calculado a partir de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
- m. Aumento de transaminasas calculado a partir de aumento de transaminasas, hipertransaminasemia y aumento de enzimas hepáticas.
- n. El término reportado de flebitis reemplaza el término anterior de flebitis en el sitio de inyección.
- o. El término reportado de malestar torácico reemplaza el término anterior de dolor torácico.
- p. El término reportado de tromboflebitis reemplaza el término anterior de trombosis en el lugar de inyección.
- q. El término reportado de extravasación en el lugar de infusión reemplaza el término anterior de hinchazón en el lugar de inyección.
- r. El término reportado de dolor en el lugar de inyección reemplaza el término anterior de malestar en el lugar de inyección.

Síndrome de Kounis

Se ha reportado un síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos betalactámicos.

Interacciones:

***In vitro*, el aztreonam y el avibactam son sustratos de los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3, los cuales podrían contribuir en la captación activa desde el compartimento sanguíneo y, por consiguiente, a la excreción renal. El probenecid (un inhibidor potente del OAT) inhibe la captación de avibactam entre un 56% y un 70% *in vitro*; por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación del avibactam cuando se administra de forma concomitante. Dado que no se ha realizado un estudio de interacción clínica entre el aztreonam-avibactam y el probenecid, no se recomienda la administración concomitante con probenecid.**

Aztreonam no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450 y no es un inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450. *In vitro*, avibactam no mostró inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450 ni una inducción del citocromo P450 dentro del rango de exposición clínicamente relevante. Avibactam no inhibe los principales transportadores renales o hepáticos *in vitro* en el rango de exposición

clínicamente relevante; por lo tanto, se considera que tiene un bajo potencial de interacción medicamentosa a través de estos mecanismos.

Se debe llevar a cabo un monitoreo adecuado cuando se prescriben anticoagulantes de manera concomitante. Es posible que sea necesario realizar ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Se recomienda el uso de Emblaveo® para tratar infecciones causadas por organismos aerobios Gramnegativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas solamente después de consultar con un médico con la experiencia adecuada en el manejo de enfermedades infecciosas.

Dosis en adultos con depuración de creatinina estimada (CrCL) >50 mL/min

En la Tabla 1 se muestra la dosis intravenosa recomendada para los pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min. Luego de una dosis de carga única, se administran dosis de mantenimiento que comienzan en el siguiente intervalo de dosis.

Tabla 1. Dosis Intravenosa Recomendada por Tipo de Infección en Pacientes Adultos (de 18 Años o mayores) con CrCL^a > 50 mL/min

Tipo de Infección	Dosis de Aztreonam-Avibactam		Tiempo de Infusión	Intervalo de Dosis	Duración del Tratamiento
	Carga	Mantenimiento			
IIAc ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	5-10 días
NAH, incluida la NAV	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	7-14 días
ITUc, incluida la pielonefritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	5-10 días
Infecciones causadas por organismos aerobios Gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	Duración de acuerdo con el lugar de la infección y puede continuar por hasta 14 días

a Calculada utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

b Para administrarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaerobios contribuyen al proceso infeccioso.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con base en la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimada > 50 mL/min a ≤ 80 mL/min).

En la Tabla 2, se muestran los ajustes de dosis recomendados para pacientes con depuración de creatinina estimada ≤ 50 mL/min. Luego de una dosis de carga única, se administran dosis de mantenimiento que comienzan en el siguiente intervalo de dosis.

Tabla 2. Dosis Recomendadas para Pacientes con una CrCL Estimada ≤50 mL/min

CrCL Estimada (mL/min) ^a	Dosis de Aztreonam-Avibactam ^b		Tiempo de Infusión	Intervalo de Dosis
	Carga	Mantenimiento		
> 30 a ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 horas	Cada 6 horas
> 15 a ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	Cada 8 horas
≤ 15 mL/min, en hemodiálisis ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 horas	Cada 12 horas

a. Calculada utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

b. Las recomendaciones de dosis se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticas.

c. Tanto aztreonam como avibactam se eliminan mediante hemodiálisis; en los días de hemodiálisis Emblaveo® se debe administrar después de la sesión de hemodiálisis.

d. Aztreonam-avibactam no se debe administrar en pacientes con CrCL ≤15 mL/min a menos que se inicie hemodiálisis u otro tipo de terapia de reemplazo renal.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda monitorear cuidadosamente la depuración de creatinina estimada.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de ajuste de dosis para los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal distinta de la hemodiálisis (p. ej., hemofiltración veno-venosa continua o diálisis peritoneal). Si bien esto no se ha estudiado, es posible que los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal continua (CRRT, por sus siglas en inglés) necesiten una dosis mayor que los pacientes con hemodiálisis. En el caso de los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal continua, la dosis se debe ajustar con base en la depuración de CRRT (CLCRRT en mL/min).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Aún no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Emblaveo® en pacientes pediátricos <18 años. No existen datos disponibles.

Método de administración

Uso intravenoso.

Emblaveo® se administra mediante infusión intravenosa durante 3 horas.

Para ver las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J01DF51	AZTREONAM + AVIBACTAM SÓDICO EQUIVALENTE AVIBACTAM	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	1.5 g + 0.5 g / Vial

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

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 KELZY®

Expediente : 20295327
Radicado : 20241300615
Fecha : 20/11/2024
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 2 mg de dienogest, 0.02 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Anticonceptivo hormonal oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. Tratamiento hormonal de la endometriosis leve y moderada.

La decisión de prescribir Kelzy debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, en particular los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo el riesgo de TEV con Kelzy se compara con otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241300615
- Información para prescribir, allegado mediante radicado No. 20241300615
- Protección de datos de información no divulgada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241300615 se solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica, inserto e información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20241300615, para la asociación a dosis fija de dienogest 2 mg más etinilestradiol 0.02 mg tableta de liberación prolongada, en las indicaciones *“Anticonceptivo hormonal oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. Tratamiento hormonal de la endometriosis leve y moderada. La decisión de prescribir Kelzy debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, en particular los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo el riesgo de TEV con Kelzy se compara con otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC)”*. Asimismo, solicita protección de información no divulgada.

Como soporte presenta estudios clínicos farmacocinéticos, un estudio de eficacia, seguridad y tolerabilidad sin grupo control y un estudio de eficacia, seguridad y tolerabilidad comparado con drospirenona 3 mg / etinilestradiol 0.02 mg, los cuales no evidencian las posibles ventajas de la liberación prolongada frente a la liberación inmediata de los principios activos del medicamento de la asociación de la referencia.

La Sala no encuentra justificación para la nueva forma farmacéutica en la información allegada por el interesado, no hay evidencia de que mejore la eficacia o la seguridad ni que facilite la administración del medicamento.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica que justifique la nueva forma farmacéutica frente a las ya aprobadas para la misma asociación y en iguales concentraciones de liberación inmediata en los mismos usos terapéuticos.

La Sala considera que a la luz del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002, una nueva forma farmacéutica no constituye una nueva entidad química y no amerita protección de información no divulgada, por tanto, la Sala recomienda negar la solicitud de protección de información no divulgada.

3.1.5.2 OROXELAM®

Expediente : 20297113
Radicado : 20241324162

Fecha : 13/12/2024
Interesado : EXELTIS S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto para el usuario, allegado mediante radicado No. 20241324162

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20241324162 se solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica de midazolam solución oromucosal 5 mg/mL, jeringa prellenada por 1.5, 2 y 5 mL (Oroxelam®) en la indicación “Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes”.

La Sala considera que las presentaciones de midazolam solución oromucosal jeringa prellenada por 2 ml (10 mg) y por 5 ml (25 mg) son pertinentes para facilitar la individualización de la dosificación y por tanto recomienda aprobar la solicitud del interesado y la inclusión en Normas Farmacológicas de las nuevas presentaciones.

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

Forma farmacéutica: Solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

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

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia respiratoria

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

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

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

Eliminación alterada del midazolam

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

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

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

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

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

Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

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

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

Muy raras: $< 1/10.000$

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

Sistema de clasificación de órganos

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia:

Reacciones
adversas al
medicamento

Muy raras:

Agresión**,
agitación**, ira**,
confusión**,
euforia**,
alucinaciones**,
hostilidad**,
trastornos del
movimiento**,
reacciones
paradójicas**

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Sedación,
somnolencia,
disminución del nivel
de conciencia
Depresión
respiratoria

Muy raras:

Amnesia
anterógrada**,
ataxia**, mareos**,
cefalea**, crisis
convulsivas**,
trastornos del
movimiento**,
fatiga**

Trastornos cardiacos

Muy raras:

Bradicardia**,
parada cardiaca**,

hipotensión**,
vasodilatación**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras:

Apnea**, disnea**,
espasmos
laríngeos**, parada
respiratoria**

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:
Náuseas y vómitos
Muy raras:

Estreñimiento**,
sequedad de boca**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Prurito, exantema y
urticaria

No conocida:

Angioedema

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Hipo**

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

Interacciones:

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

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

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

Bloqueadores de los canales de calcio

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

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

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

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

Xantinas

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

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

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

Nabilona

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

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

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

Alimentos

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

Antifúngicos azólicos

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

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

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

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

Antibióticos macrólidos

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

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

Inhibidores de la proteasa para el VIH

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

Otros medicamentos

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

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

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

Plantas medicinales

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

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario:

Posología:

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

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación:

Intervalo de edad

Dosis

3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario, allegado mediante Radicado No. 20241324162

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado el Decreto 677 de 1995 no permite que un mismo titular obtenga registro sanitario de medicamento con igual composición y diferente nombre comercial. *parágrafo 1 del artículo 78 “No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”.*

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N05CD08	MIDAZOLAM CLORHIDRATO EQUIVALENTE A MIDAZOLAM	SOLUCIÓN OROMUCOSAL	2.5 mg / 0.5 mL (Jeringa prellenada x 0.5 mL)
N05CD08	MIDAZOLAM CLORHIDRATO EQUIVALENTE A MIDAZOLAM	SOLUCIÓN OROMUCOSAL	5 mg / mL (Jeringa prellenada x 1 mL)

N05CD08	MIDAZOLAM CLORHIDRATO EQUIVALENTE A MIDAZOLAM	SOLUCIÓN OROMUCOSAL	7.5 mg / 1.5 mL (Jeringa prellenada x 1.5 mL)
N05CD08	MIDAZOLAM CLORHIDRATO EQUIVALENTE A MIDAZOLAM	SOLUCIÓN OROMUCOSAL	10 mg / 2 mL (Jeringa prellenada x 2 mL)

Finalmente, La Sala se permite aclarar el Acta No. 01 de 2025 SEMPB Tercera parte en el sentido que el numeral 3.1.5.1 corresponde a midazolam solución oromucosal 5 mg/mL jeringa prellenada por 1.5 ml (7.5 mg); asimismo, que el numeral 3.1.5.4 corresponde a midazolam solución oromucosal 5 mg/mL jeringa prellenada 1 ml (5 mg) y que ambas evaluaciones farmacológicas fueron aprobadas.

3.1.5.3 OPSUMIT® 2.5 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20297500
Radicado : 20241328675
Fecha : 18/12/2024
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 2,5 mg de macitentan

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

OPSUMIT®, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto e Información para prescribir versión EUPI Septiembre 2024, allegado mediante radicado No. 20241328675

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración y aprobación de información para prescribir (IPP) / inserto versión EUPI Septiembre 2024,

allegado mediante radicado No. 20241328675, para el medicamento Opsumit® 2.5 mg tabletas dispersables, principio activo macitentan, en las indicaciones: *“OPSUMIT®, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS)”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega los siguientes tres estudios clínicos:

NCT02932410 (Estudio AC-055-312/TOMORROW): Estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con un periodo de extensión abierto de un solo grupo, que evaluó la farmacocinética, eficacia y seguridad de macitentan vs Standard of Care en niños con hipertensión arterial pulmonar (HAP) de ≥ 1 mes a < 18 años.

La variable primaria fue la caracterización de la farmacocinética y la variable secundaria combinada fue el tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la enfermedad confirmada por el comité de eventos clínicos (CEC) entre la aleatorización y la visita al final del periodo central (EOCP) definida como muertes (cualquier causa), septostomía auricular o anastomosis de Potts, inscripción en la lista de trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP o empeoramiento clínico de la HAP (definido como: necesidad o inicio de un nuevo tratamiento específico para la HAP o diuréticos intravenosos o uso continuo de oxígeno y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de CF de la OMS o nueva aparición o empeoramiento de síncope, o nueva aparición o empeoramiento de al menos 2 síntomas de HAP o nueva aparición o empeoramiento de signos de insuficiencia cardíaca derecha que no responden a los diuréticos orales).

Fueron aleatorizados 148 pacientes en proporción 1:1 con edades entre ≥ 2 años y < 18 años para recibir macitentan o el tratamiento estándar (SoC) que incluía el tratamiento no específico de HAP y/o hasta 2 medicamentos específicos para HAP (incluyendo otro ARE) y excluyendo el macitentan y los prostanoides intravenosos/subcutáneos. La edad media fue de 9.8 años (rango 2.1-17.9 años). Los pacientes estaban clasificados como CF I de OMS 25%, CF II 56.1% o CF III 18.9%. La duración media del tratamiento fue de 183.4 semanas en el grupo de macitentan y de 130.6 semanas en el grupo de SoC.

Se observó un menor número de acontecimientos para la variable secundaria clave de progresión de la enfermedad en el grupo de macitentan (21 acontecimientos/73 pacientes, 29%) en comparación con el grupo de SoC (24 acontecimientos/75 pacientes, 32%), con una reducción de riesgo absoluto del 3%; HR = 0.828 (IC del 95%: 0.460 - 1.492; valor del p estratificado bilateral = 0.567).

Con respecto a la eficacia, macitentan exhibió un efecto no estadísticamente significativo para el tiempo transcurrido hasta el primer evento de progresión de la enfermedad confirmado por CEC: HR ajustado = 0.828 (IC del 95%: 0.460 - 1.492; valor del p estratificado bilateral = 0.567). Macitentan exhibió un efecto no estadísticamente significativo para el tiempo hasta la primera hospitalización confirmada por CEC para HAP: HR ajustado = 0.912 (IC del 95%: 0.393 - 2.118, p bilateral estratificada = 0.882).

Se presentaron un total de 7 muertes, 6 de ellas debidas a HAP en el grupo de macitentan frente a 6 muertes 4 de ellas debidas a HAP en el SoC. La interpretación de los resultados

51

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de mortalidad es difícil debido al número limitado de muertes. Macitentan no exhibió un efecto para tiempo hasta muerte confirmada por CEC debido a HAP: HR estratificado = 1.530 (IC del 95%: 0.429 - 5.457) y tiempo hasta muerte por todas las causas: HR estratificado = 1.171 (IC del 95%: 0.392 - 3.500).

Con respecto a la seguridad, se identificaron las siguientes nuevas reacciones adversas específicas para pacientes pediátricos: infección de las vías respiratorias altas (31.9%), rinitis (8.3%) y gastroenteritis (11.1%). Todos los demás riesgos identificados y potenciales fueron similares a lo observado en la población adulta.

Adicionalmente, el régimen de dosificación diario propuesto de macitentan en la población pediátrica alcanzó una exposición similar a la observada para macitentan en adultos que reciben una dosis diaria de 10 mg.

Estudio 67896062PAH3001: Estudio fase III, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, en curso, que evaluó la farmacocinética, eficacia y seguridad de macitentan en niños japoneses entre ≥ 3 meses y < 15 años con HAP. El estudio consta de un período de selección de 30 días (del día -30 al día -1, comenzando con la firma del ICF), un período de tratamiento hasta la semana 52 (a partir del día 1) y un período de seguimiento posterior al tratamiento (final del estudio [EOS]) de 30 días después del final del tratamiento (EOT). El EOS se considera como la última visita/evaluación del último participante en el estudio. Un Comité independiente de revisión de datos de seguridad hepática (ILSDRB) revisa los eventos hepáticos graves de especial interés.

El informe provisional presenta los resultados de los primeros 2 participantes menores de 2 años hasta la semana 24. Un participante tuvo una reducción clínicamente significativa en PVRI en la semana 24 en comparación con el valor inicial. Además, no se observaron eventos de progresión de la enfermedad ni cambios en el Panama FC en ambos participantes. Los datos deben considerarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra y la corta duración del tratamiento.

Estudio 67896062PAH1013: Estudio de PK y seguridad en niños de ≥ 1 mes a < 2 años. Fueron reclutados 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes del estudio TOMORROW oscilaba entre 1.2 y 1.9 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 37.1 semanas (rango de 7.0 a 72.9 semanas); las edades de los 2 pacientes del estudio PAH3001 eran de 21 y 22 meses. En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta; sin embargo, se dispone de datos clínicos de seguridad muy limitados para establecer una conclusión sólida sobre la seguridad en la población pediátrica menor de 2 años.

Asimismo, allega tres estudios que apoyan la bioequivalencia entre las tabletas dispersables 2.5 mg para uso pediátrico versus tabletas recubiertas 10 mg para uso en adultos:

- Estudio AC-055-121
- Estudio 67896062PAH1008
- Estudio 67896062PAH1010

La Sala considera que la información allegada, permite concluir que macitentan tiene un desempeño similar al estándar de tratamiento en niños de 2 a 18 años y similar a los resultados obtenidos en adultos, por lo tanto, es una alternativa adicional y recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración y ampliación del grupo etario con la siguiente información:

Composición: Cada tableta dispersable contiene 2,5 mg de macitentan

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

OPSUMIT®, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.
- Lactancia.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis).
- Valores iniciales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3 \times$ LSN).

Precauciones y advertencias:

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

Función hepática

Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas ($> 3 \times$ LSN) y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con OPSUMIT®.

Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y prolongadas de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o de síntomas clínicos de daño hepático (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con OPSUMIT®.

Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con OPSUMIT® una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

La reducción en la concentración de hemoglobina se ha asociado con los antagonistas del receptor de la endotelina (AREs) incluido macitentan. En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4 - 12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de OPSUMIT® en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva pulmonar.

Uso en mujeres en edad fértil

El tratamiento con OPSUMIT® solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable. Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con OPSUMIT®. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con OPSUMIT® para facilitar la detección precoz del embarazo.

Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4

En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentan. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína).

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir).

Uso concomitante con inhibidores moderados duales o combinados del CYP3A4 y el CYP2C9

Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina) al mismo tiempo.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de OPSUMIT® en esta población.

Excipientes con efectos conocidos

OPSUMIT® tabletas dispersables contiene isomaltosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Otros excipientes

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

El tratamiento con OPSUMIT® solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables. Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de OPSUMIT®. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con OPSUMIT® para una detección temprana de embarazo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). El riesgo potencial en humanos aún se desconoce.

OPSUMIT® está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.

Lactancia

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. OPSUMIT® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan. Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman AREs. Macitentan, al igual que otros AREs, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de macitentan sobre la capacidad para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas es pequeña. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden ocurrir efectos no deseados (como cefalea, hipotensión) que pueden influir sobre la capacidad del paciente para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio SERAPHIN fueron nasofaringitis (14%), cefalea (13.6%) y anemia (13.2%, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes adultos y adolescentes con HAP sintomática (estudio SERAPHIN). La media de la duración del tratamiento fue de 103.9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg, y de 85.3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico. También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, hemoglobina disminuida ⁵
	Frecuentes	Leucopenia ⁶
	Frecuentes	Trombocitopenia ⁷
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, prurito, erupción) ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ² , rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal ¹
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aminotransferasas elevadas ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Aumento de sangrado uterino ⁸
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos ³

¹ Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

⁸ Incluye los términos preferentes de menstruación abundante, sangrado uterino anormal, pérdidas intermenstruales, hemorragia uterina/vaginal, polimenorrea y menstruación irregular. Frecuencia basada en la exposición en mujeres.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

² La hipotensión se ha asociado al uso de AREs incluido macitentan. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7.0% y el 4.4% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3.5 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2.7 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con placebo.

³ Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de AREs incluido macitentan. En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 21.9% y 20.5%, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentan y placebo fue 11.8% y 6.8%, respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes adultos con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico oscilaron en un rango de 13.4% a 16.1% en los grupos de macitentan 10 mg y de 6.2% a 4.5% en los grupos placebo.

Anomalías analíticas

⁴ Aminotransferasas hepáticas

La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) $> 3 \times \text{LSN}$ fue del 3.4% con macitentan 10 mg y del 4.5% con placebo en SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP. Se produjeron elevaciones $> 5 \times \text{LSN}$ en el 2.5% de los pacientes de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes con placebo.

⁵ Hemoglobina

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8.7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

⁶ Leucocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento leucocitario medio respecto al inicio de $0.7 \times 10^9/\text{L}$ frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.

⁷ Trombocitos

En SERAPHIN, un estudio doble ciego en pacientes adultos con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de $17 \times 10^9/\text{L}$ frente a una reducción media de $11 \times 10^9/\text{L}$ en pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo en régimen abierto (RA). (La cohorte RA incluyó a 182 pacientes que continuaron recibiendo macitentan 10 mg y a 368 pacientes que habían recibido placebo o macitentan 3 mg y que cambiaron a macitentan 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de estos 550 pacientes durante una mediana de exposición de 3.3 años y una exposición máxima de 10.9 años mostró un perfil de seguridad consistente con el descrito anteriormente durante la fase doble ciego de SERAPHIN.

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años)

Se evaluó la seguridad de macitentan en TOMORROW, un estudio de fase III en pacientes pediátricos con HAP. Un total de 72 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años fueron aleatorizados y recibieron OPSUMIT®. La edad media en el momento del reclutamiento fue de 10.5 años (rango de 2.1 a 17.9 años). La mediana de duración del tratamiento en el estudio aleatorizado fue de 168.4 semanas (rango de 12.9 semanas a 312.4 semanas) en el grupo de OPSUMIT®.

En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta. Además de las reacciones adversas incluidas en la tabla

anterior, se notificaron las siguientes reacciones adversas pediátricas: infección de las vías respiratorias altas (31.9%), rinitis (8.3%) y gastroenteritis (11.1%).

Población pediátrica (de ≥ 1 mes a menos de 2 años)

Se reclutaron otros 11 pacientes con edades comprendidas entre ≥ 1 mes y menos de 2 años para recibir OPSUMIT®. sin aleatorización, 9 pacientes del grupo abierto del estudio TOMORROW y 2 pacientes japoneses del estudio PAH3001. En el momento del reclutamiento, la edad de los pacientes del estudio TOMORROW oscilaba entre 1.2 y 1.9 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 37.1 semanas (rango de 7.0 a 72.9 semanas). En el momento del reclutamiento, las edades de los 2 pacientes del estudio PAH3001 eran de 21 y 22 meses. En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue consistente con el observado en la población adulta y en la población pediátrica con edades comprendidas entre ≥ 2 años y menos de 18 años; sin embargo, se dispone de datos clínicos de seguridad muy limitados para establecer una conclusión sólida sobre la seguridad en la población pediátrica menor de 2 años. No se ha establecido la seguridad de macitentan en niños menores de 2 años

Sobredosis

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos adultos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva.

Interacciones:

Estudios *in vitro*

La enzima CYP3A4 del citocromo P450 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de macitentan y la formación de su metabolito activo, con contribuciones menores de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450.

Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3 penetrando en el hígado mediante difusión pasiva.

Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (Pgp, MDR 1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2 K). Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR 1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP).

Estudios *in vivo*

Inductores potentes del CYP3A4

El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4.

Ketoconazol

En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentan se incrementó en 2 veces, aproximadamente. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener precaución cuando macitentan se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.

Fluconazol

En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor moderado dual del CYP3A4 y el CYP2C9, la exposición a macitentan se puede incrementar en aproximadamente 3,8 veces según el modelo FCBF. Sin embargo, no hubo cambios clínicamente relevantes en la exposición al metabolito activo de macitentan. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres de dicho modelo. Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina) al mismo tiempo.

Warfarina

Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina.

Sildenafil

En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes adultos con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ciclosporina A

El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo.

Anticonceptivos hormonales

Una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) Macitentan 10 mg una vez al día no afectó a la farmacocinética de un medicamento que es sustrato de la BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Población pediátrica (de ≥ 2 años a menos de 18 años de edad).

La dosis diaria recomendada de OPSUMIT® se basa en el peso corporal (Tabla 1). OPSUMIT® debe tomarse todos los días sobre la misma hora.

Tabla 1: Posología en función del peso corporal

Peso corporal (kg)	Dosis diaria	Número recomendado de tabletas a dispersar
≥ 10 y < 20	5 mg	2 x 2.5 mg
≥ 20 y < 40	7.5 mg	3 x 2.5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2.5 mg*

*OPSUMIT® también está disponible como tableta recubierta de 10 mg. OPSUMIT® administrado en forma de una tableta recubierta de 10 mg es bioequivalente a cuatro tabletas dispersables de 2.5 mg. Por lo tanto, una tableta recubierta puede utilizarse como sustitución directa en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg y tengan 2 años o más (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*). Consulte la información para prescribir de OPSUMIT® tableta recubierta.

Si el paciente olvida una dosis de OPSUMIT®, esta deberá administrarse lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble si se ha olvidado de tomar una dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia hepática

Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. OPSUMIT® no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de Normalidad ($>3 \times \text{LSN}$)).

Insuficiencia renal

Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes sometidos a diálisis.

Población pediátrica

No se ha establecido la posología y eficacia de macitentan en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

OPSUMIT® debe tomarse por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Las tabletas dispersables de OPSUMIT® deben dispersarse en líquidos a temperatura ambiente y deben tomarse únicamente como suspensión oral. La suspensión oral debe prepararse y administrarse utilizando una cuchara o un vaso pequeño. Hay que asegurarse de que se ha tomado toda la dosis del medicamento. Si no se administra inmediatamente, el medicamento se debe desechar y se debe preparar una nueva dosis. Se deben lavar y secar cuidadosamente las manos antes y después de la preparación del medicamento.

Administración con una cuchara

Se debe añadir la dosis diaria recetada de las tabletas dispersables a agua potable a temperatura ambiente en una cuchara para formar un líquido blanco turbio. El líquido puede removerse suavemente entre 1 y 3 minutos con la punta de un cuchillo para acelerar la disolución. Administrar inmediatamente el medicamento al paciente o mezclarlo con una pequeña porción de compota de manzana o yogur para facilitar la administración. Debe añadirse un poco más de agua o compota de manzana o yogur a la cuchara y administrarla al paciente para asegurarse de que se ha tomado toda la dosis del medicamento.

Alternativamente, en lugar de agua potable, la suspensión oral puede prepararse en zumo de naranja, zumo de manzana o leche desnatada.

Administración en vaso

Se debe depositar la dosis diaria recetada de las tabletas dispersables en un vaso pequeño que contenga un pequeño volumen (máximo 100 mL) de agua potable a temperatura ambiente para formar un líquido blanco turbio. El líquido puede removerse suavemente con una cuchara durante 1 o 2 minutos. Administrar el medicamento al paciente inmediatamente. Debe añadirse un poco más de agua al vaso y remover con la misma cuchara para volver a suspender cualquier resto de medicamento. Debe administrarse al paciente todo el contenido del vaso para asegurarse de que ha tomado todo el medicamento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
C02KX04	MACITENTÁN	TABLETA DISPERSABLE	2.5 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión EUPÍ Septiembre 2024, allegados mediante Radicado No. 20241328675.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 AFENIB® SORAFENIB 200 MG TABLETAS

Expediente : 20215691
Radicado : 20211239973 / 20241084154
Fecha : 12/11/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene sorafenib tosilato equivalente a sorafenib 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024000426 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.35, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta, y en virtud que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.3, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar la evaluación de bioequivalencia *in vivo*, por cuanto, no se cumple con los soportes allegados, toda vez que no allegan certificación por una agencia sanitaria de referencia reconocida que avale el desarrollo de la etapa analítica y estadística del sitio Notrox Research Private Limited, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.

3.1.7.2 MAXGALIN 150

Expediente : 20215866
Radicado : 20211241808 / 20241206524
Fecha : 14/08/2024
Interesado : SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD.
Fabricante : SUN PHARMACEUTICAL IND

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024009645 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.31, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y, dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.31, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Maxgalin® 150 mg cápsulas fabricante SUN PHARMACEUTICAL IND, VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SANIB-173025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH, India, por las siguientes razones:

- Tanto el producto en estudio como el producto de referencia deben contener los mismos componentes, situación que no se evidenció.
- No se justifica el contenido que se usa de Manitol como diluyente para mejorar el flujo de la mezcla, ni se allega soporte adecuado para demostrar el análisis de riesgo para la compatibilidad de este con la Pregabalina, en la composición se utiliza Manitol como “relleno” y este excipiente no está presente en el producto de referencia Lyrica®.
- Se observa la diferencia de composición entre el producto innovador y el producto en estudio. Y se evidencia que el producto Pregabalina 300 mg es fabricado por el sitio Ranbaxy Laboratories Limited Paonta, India, mientras que Pregabalina de 150 mg y 75 mg sometidas, son fabricados por el sitio Sun Pharmaceutica Industries Ltd.

- No allegan autorización emitida por alguna agencia reconocida por el Invima para realizar los perfiles de disolución; ni presentan los cromatogramas de las muestras con información que permita trazabilidad.
- No allegan la validación de la técnica analítica de los perfiles de disolución ni los correspondientes soportes analíticos.
- La información que allegan en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) correspondiente al producto test sigue siendo para la concentración de Maxgalin® 300 mg y no la solicitada y evaluada correspondiente a 150 mg.

3.1.7.3 PRAMIPEXOL 0.375 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 0.75 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 1.5 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 3.0 mg Tabletas de liberación prolongada

Expediente : 20206834
 Radicado : 20211141743 / 20241199148
 Fecha : 06/08/2024
 Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
 Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 0,375 mg clorhidrato de pramipexol (monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 0,75 mg clorhidrato de pramipexol (monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1,5 mg clorhidrato de pramipexol (monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 3,0 mg clorhidrato de pramipexol (monohidrato)

Forma farmacéutica: Tableta liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024008522 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.26, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos en el auto 2024008522, recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto PARKPEX XR® 0,375 mg TABLETAS fabricado por CADILA HEALTHCARE Ltd. con

domicilio en Plot No. 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla N.H. No, 8A, Village: Moraiya, Tal.: Sanand, Dist.: Ahmedabad - 382 210, (India); frente al producto de referencia Mirapex® - Sifrol® Tabletas 0,375 mg, fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH & CO.KG (Alemania).

Asimismo, no se aprueban los estudios in vitro de Bioexención basada en la proporcionalidad de la dosis para el producto PARKPEX XR® 0,75/1,5/3,0 mg, tabletas de liberación prolongada fabricado por CADILA HEALTHCARE Ltd. con domicilio en Plot No. 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla N.H. No, 8A, Village: Moraiya, Tal.: Sanand, Dist.: Ahmedabad - 382 210, (India); frente al biolote PARKPEX XR® 3,0 mg TABLETAS fabricado por CADILA HEALTHCARE Ltd. con domicilio en Plot No. 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla N.H. No, 8A, Village: Moraiya, Tal.: Sanand, Dist.: Ahmedabad - 382 210, (India).

Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado no allegó la información para ampliar la respuesta a los siguientes requerimientos como menciona en la respuesta de auto:

1. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No. 2 referente a que no allega los soportes cromatográficos para la concentración de 3.0 mg, toda vez que la solicitud indica: "(...) aprobación de la Bio-exención a las otras concentraciones del producto PRAMIPEXOL; 0.375 mg vs. 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg". Lo anterior, debido a que no se evidenció tal información para esta concentración.

2. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No.4 referente a la Justificación técnica del no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos a los pH 1.2 y 4.5; por cuanto se evidencia que algunos puntos de tiempo para el producto de referencia y test (Folios 9744-9749, 9750-9755), tienen un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% y que se dará respuesta al requisito completo después de la finalización del estudio CDP para Pramipexol tabletas de liberación prolongada 3.0mg basado en la carta de extensión proporcionada para realizar el estudio CDP, sin embargo no allegaron la información relacionada.

3. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No.10 referente a allegar los certificados de análisis de los productos de prueba y de referencia utilizados en los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, incluyendo la prueba de potencia para todas las concentraciones, por cuanto no allegan dicha información para la concentración de 3.0 mg.

4. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No. 11 referente a Indicar el tamaño del lote de los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 sobre el cual se realizaron los estudios de perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, por cuanto no allegan dicha información para la concentración de 3.0 mg.

5. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No. 14 referente a aclarar por qué no se utilizó el biolote (EMR189), en los perfiles de disolución comparativos por

proporcionalidad de dosis para los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg por cuanto no hay análisis de riesgo ni presentan justificación que demuestre que el lote utilizado en reemplazo del Biolot (EMR189) no afecta la calidad, seguridad ni eficacia en la evaluación del producto.

6. No dio respuesta satisfactoria al requerimiento No. 15 referente a que en la información para el ítem 4.2 Producto test, por cuanto no se diligenció el número y tamaño de lote de los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg y en la respuesta de auto no anexan la respuesta (Folio 0018) y no complementan el formato del Anexo 34, en el formato “PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 RIVASTIGMINA

Expediente : 20195991
Radicado : 20201257194
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada mL de solución oral contiene 2 mg de rivastigmina

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, dosificación, interacciones, reacciones adversas) del producto de la solicitud (Rivastigmina solución oral 2mg/ml), teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra en actas de Sala concepto en negrillas para esta concentración y forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo RIVASTIGMINA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada mL de solución oral contiene 2 mg de rivastigmina

FORMA FARMACÉUTICA: Solución oral

INDICACIONES:

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación.

Insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos).

Ha habido notificaciones post-comercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión y alucinaciones en pacientes con demencia de Alzheimer y empeoramiento de los síntomas extrapiramidales, en particular temblor, en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson) poco tiempo después de aumentar la dosis. Éstos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con Rivastigmina.

Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.

En caso de vómitos graves asociados al tratamiento de rivastigmina, deberá ajustarse la dosis como se recomienda en la dosificación. Algunos casos de vómitos graves se han asociado con ruptura del esófago. Estos hechos sucedieron fundamentalmente después de incrementos de dosis o con dosis elevadas de rivastigmina.

La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la

hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o torsade de pointes.

Se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular).

Rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades.

No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer o demencia asociada a la enfermedad de Parkinson graves, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). Por lo tanto, el uso en este grupo de pacientes no está recomendado.

Como otros colinomiméticos, rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. En pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se ha observado un empeoramiento (incluyendo bradicinesia, discinesia, trastorno de la marcha) y un aumento de la incidencia o gravedad del temblor. Estas reacciones conllevaron la interrupción del tratamiento con rivastigmina en algunos casos (p.ej. interrupciones debidas al temblor, 1,7% con rivastigmina vs 0% con placebo). Se recomienda monitorización clínica para estos efectos adversos.

Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas. Las recomendaciones de escalado de dosis se deben seguir de cerca en función de la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no han sido estudiados. Sin embargo, Rivastigmina puede utilizarse en esta población de pacientes siendo necesaria una monitorización minuciosa.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas, en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos, en epilepsia o historia de convulsiones, en obstrucción gastrointestinal, en obstrucción urinaria, en estado de

ánimo vigilante. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios peri/posnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. Rivastigmina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

POSOLOGIA Y GRUPO ETARIO:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer o de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente.

Posología

Rivastigmina solución oral debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral puede tomarse

directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales.

Dosis inicial

1,5 mg dos veces al día.

Determinación de la dosis

La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerancia de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente.

Si se observan reacciones adversas (p.ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito), disminución de peso o empeoramiento de los síntomas extrapiramidales (p.ej. temblor) en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada o puede interrumpirse el tratamiento.

Dosis de mantenimiento

La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día.

La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Si tras 3 meses de tratamiento con dosis de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, debe interrumpirse el tratamiento. Asimismo, debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico.

No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. Sin embargo, se ha observado un mayor efecto del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia moderada. De manera similar, se ha observado un mayor efecto en pacientes con enfermedad de Parkinson con alucinaciones visuales

El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses.

Reinicio del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento durante más de tres días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Sin embargo, debido a un aumento en la exposición al fármaco en estas poblaciones de pacientes las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes, ya que los pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa pueden experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, Rivastigmina solución oral puede utilizarse en esta población de pacientes con una minuciosa monitorización

Población pediátrica

El uso de Rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.

INTERACCIONES:

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina puede interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Se recomienda precaución al administrar rivastigmina en combinación con medicamentos que prolongan el intervalo QTc, ya que puede ser necesario monitoreo clínico y electrocardiográfico (ECG). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

- Antiarrítmicos clase IA (quinidina)
- Antiarrítmicos clase III (amiodarona, sotalol)
- Antidepresivos (citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Antipsicóticos (derivados de fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Fármacos gastroprocinéticos (cisaprida)
- Antihistamínicos (mizolastina)
- Antibióticos (claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)
- Antipalúdicos (halofantrina)

Otras interacciones:

- Anestesia: Rivastigmina, como inhibidor de la colinesterasa, podría potenciar la relajación muscular inducida por succinilcolina durante la anestesia.
- Colinomiméticos e inhibidores de la colinesterasa: No deben administrarse conjuntamente, ya que podrían potenciar la actividad colinérgica.
- Metoclopramida: Dado el riesgo de un efecto extrapiramidal aditivo, no se recomienda el uso concomitante de metoclopramida y rivastigmina.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38%) y vómitos (23%), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 1 y la tabla 2 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a

<1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido de pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Rivastigmina.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Disminución del apetito
No conocida	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Pesadillas
Frecuentes	Agitación
Frecuentes	Confusión
Frecuentes	Ansiedad
Poco frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Depresión
Muy raras	Alucinaciones
No conocida	Agresividad, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Convulsiones
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Muy frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal
Muy raras	Pancreatitis
No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Raras	Rash
No conocida	Prurito, dermatitis alérgica (diseminadas)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Caidas
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso

La tabla 2 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tratados con Rivastigmina cápsulas durante los estudios clínicos realizados.

Tabla 2

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Dismutación del apetito
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad
Frecuentes	Intranquilidad
Frecuentes	Alucinaciones visuales
Frecuentes	Depresión
No conocida	Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Tremblor
Frecuentes	Mareo
Frecuentes	Somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)
Frecuentes	Bradicinesia
Frecuentes	Discinesias
Frecuentes	Hipocinesias
Frecuentes	Rigidez en rueda dentada
Poco frecuentes	Distonia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Bradicardia
Poco frecuentes	Fibrilación auricular
Poco frecuentes	Bloqueo aurículo-ventricular
No conocida	Síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Frecuentes	Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
No conocida	Dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Caidas
Frecuentes	Fatiga y astenia
Frecuentes	Trastorno de la marcha
Frecuentes	Marcha parkinsoniana

La tabla 3 recoge el número y el porcentaje de pacientes del ensayo clínico específico de 24 semanas realizado con Rivastigmina en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson con reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Tabla 3

Reacciones adversas predefinidas que pueden reflejar un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson	Exelon n (%)	Placebo n (%)
Nº total de pacientes estudiados	362 (100)	179 (100)
Nº total de pacientes con reacción(es) adversa(s) predefinidas	99 (27,3)	28 (15,6)
Temblores	37 (10,2)	7 (3,9)
Caidas	21 (5,8)	11 (6,1)
Enfermedad de Parkinson (empeoramiento)	12 (3,3)	2 (1,1)
Hipersecreción salivar	5 (1,4)	0
Discinesias	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonismo	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipocinesia	1 (0,3)	0
Trastornos del movimiento	1 (0,3)	0
Bradicinesia	9 (2,5)	3 (1,7)
Distonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Trastorno de la marcha	5 (1,4)	0
Rigidez muscular	1 (0,3)	0
Alteración del equilibrio	3 (0,8)	2 (1,1)
Agarrotamiento musculoesquelético	3 (0,8)	0
Rigor	1 (0,3)	0
Disfunción motora	1 (0,3)	0

SOBREDOSIS:

Síntomas

La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina 24 horas después de la sobredosis.

Se ha notificado toxicidad colinérgica con síntomas muscarínicos que se observan con envenenamientos moderados como miosis, sofocos, alteraciones digestivas incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, bradicardia, broncoespasmo e incremento de las secreciones bronquiales, hiperhidrosis, micción involuntaria y/o defecación, lagrimeo, hipotensión e hipersecreción salival.

En casos más graves se pueden desarrollar efectos nicotínicos como debilidad muscular, fasciculaciones, convulsiones y parada respiratoria con posible resultado mortal.

Adicionalmente, ha habido casos post-comercialización de mareos, temblor, dolor de cabeza, somnolencia, estado de confusión, hipertensión, alucinaciones y malestar.

Manejo

Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosificación asintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos graves, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario.

En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto

CONDICIÓN DE VENTA: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

3.1.13.2 CLOTRIMAZOL 4% + CLINDAMICINA 2% CREMA VAGINAL

Expediente : 20203382
Radicado : 20211103080
Fecha : 27/05/2021
Interesado : ALDA FARMACÉUTICA DE COLOMBIA S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada 100 g de crema contienen clotrimazol 4 g + clindamicina 2 g

Forma farmacéutica: Crema vaginal

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica para el producto CLOTRIMAZOL 4% + CLINDAMICINA 2% CREMA VAGINAL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos CLOTRIMAZOL + CLINDAMICINA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada 100 g de crema contienen clotrimazol 4 g + clindamicina 2 g

FORMA FARMACÉUTICA: Crema vaginal

INDICACIONES:

Infecciones vaginales mixtas producidas por hongos y bacterias sensibles a los componentes

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de esta crema, incluidos derivados azoles, lincomicina o clindamicina.

Antecedentes de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos (la clindamicina administrada en forma sistémica y tópica puede causar diarrea y rara vez la administración tópica puede causar colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa; el uso vaginal puede potencialmente empeorar estas condiciones).

No se debe usar este medicamento si la paciente tiene dolor abdominal, fiebre o flujo vaginal maloliente, ya que puede existir una condición más seria, a menos que lo indique el médico.

No se debe usar este medicamento si la paciente experimenta prurito vaginal o malestar por primera vez, a menos que lo indique el médico.

Puede usarse a partir del segundo trimestre del embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se debe investigar mediante pruebas de laboratorio adecuadas, la existencia de otras infecciones incluyendo Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Chlamydia trachomatis e infecciones gonocócicas.

La administración de clindamicina por vía vaginal puede ocasionar el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, particularmente hongos.

El tratamiento con clindamicina deberá interrumpirse en caso de que aparezca una diarrea; el médico deberá establecer si se trata de una colitis pseudomembranosa, caso en el cual deberá instaurar tratamiento antibiótico adecuado. Los fármacos inhibidores del peristaltismo están contraindicados en esta situación. Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa asociada al uso de este medicamento.

Se ha demostrado que clindamicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares.

Las pacientes inmunocomprometidas, como mujeres con diabetes mellitus, con infección por VIH, SIDA, trasplantadas o en tratamiento con corticoides orales no responden bien a pautas de tratamiento corto.

En esta población además se ha descrito una mayor prevalencia de infecciones causadas por especies de Candida no albicans. Se han descrito casos de disminución de la sensibilidad a azoles en candidiasis vulvovaginal causada por especies de Candida no albicans. Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por estas especies, por ejemplo C. glabrata.

Si el paciente tuviera fiebre (38°C o más), dolor abdominal, dolor lumbar o de espalda, secreciones vaginales acuosas abundantes, náuseas y/o hemorragias vaginales, deberá evaluarse su situación clínica para descartar otro tipo de patologías.

Población pediátrica

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 16 años

Se recomienda la abstinencia sexual durante el tratamiento para evitar una dilución de la dosis, lo que podría causar una menor eficacia de la medicación y una recaída de la infección.

La base oleosa de esta crema puede debilitar el látex de los condones y diafragmas durante un periodo de hasta 5 días posteriores al uso, por lo cual se recomienda abstenerse de tener relaciones sexuales hasta cinco días después de finalizado.

Las duchas vaginales pueden aumentar el riesgo de recaída, además no hay información que apoye el uso de duchas para el tratamiento o alivio de los síntomas.

Se han notificado casos de diarrea, diarrea sanguinolenta y colitis (incluida la colitis pseudomembranosa) con el uso de clindamicina oral y administrada parenteralmente, así como con formulaciones tópicas (dérmicas y vaginales) de clindamicina. La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antimicrobiano.

El preparado contiene ingredientes que causan ardor e irritación del ojo. En caso de contacto accidental con el ojo, enjuáguese con grandes cantidades de agua corriente.

Se recomienda evitar el uso de otros productos vaginales, como tampones, durante el tratamiento con este producto.

Lavarse las manos inmediatamente antes y después de la administración vaginal.

Cumplir con el tratamiento completo, inclusive durante la menstruación.

Utilizar medidas higiénicas para ayudar a curar la infección y prevenir la reinfección, por ejemplo, utilizar ropa interior de algodón fresca y lavada, en vez de ropa sintética.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en caso de que el paciente experimente algún episodio de sensación de quemazón vulvar, irritación o erupciones cutáneas.

Advertencias:

·Se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la clindamicina vaginal y pequeñas cantidades del clotrimazol; la clindamicina sistémica cruza la placenta. Los estudios utilizando clindamicina y aquellos utilizando clotrimazol, en el segundo o tercer trimestre de la gestación no mostraron efectos adversos en el feto; no hay información adecuada sobre su uso durante el primer trimestre. Categoría B de la FDA para la gestación.

·La clindamicina sistémica se distribuye en la leche materna. No se han documentado problemas en humanos. No se sabe si la clindamicina vaginal o el clotrimazol vaginal se distribuye en la leche materna. Utilizar con precaución.

·No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina o clotrimazol vaginal en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de su empleo en esta población.

·No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina vaginal en pacientes geriátricos.

·Contiene metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

·Producto puede provocar reacciones locales en la piel (dermatitis de contacto) por contener alcohol cetosteárilico en su composición.

· Este producto puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Vaginal

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Uso vaginal, una aplicación diaria, según indicación del médico. Para una mayor efectividad, se sugiere aplicar la dosis en la noche antes de acostarse.

INTERACCIONES:

Se ha demostrado que clindamicina administrada de forma sistémica posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén recibiendo estos agentes.

El uso concomitante de clotrimazol vaginal junto con tacrolimus orales (FK-506; inmunosupresores) podrían producir un aumento de los niveles plasmáticos de tacrolimus y similarmente con sirolimus. Los pacientes deben ser monitorizados minuciosamente si aparecen los síntomas de sobredosis de tacrolimus o sirolimus mediante el control de los niveles plasmáticos de los mismos.

No existe información disponible sobre el uso concomitante con otros productos vaginales.

REACCIONES ADVERSAS:

Clindamicina vaginal:

·Pueden ocurrir efectos colaterales sistémicos ya que se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la dosis vaginal. Rara vez ha ocurrido colitis pseudomembranosa con el uso tópico de la clindamicina. No ha sido reportada con la administración vaginal.

·Frecuente: Cervicitis, vaginitis o prurito vulvovaginal, primariamente debido a *Cándida albicans* (prurito en la vagina o área genital; dolor durante el coito; flujo vaginal espeso blanco sin o con leve olor). Incidencia de 33% en pacientes gestantes y 16% en pacientes no gestantes.

·Poco frecuente: Efectos sobre el sistema nervioso central (mareos; cefalea); disturbios gastrointestinales (diarrea; náusea o vómitos; dolor o cólico estomacal).

·Rara: Hipersensibilidad (ardor, escozor, enrojecimiento, exantema, hinchazón u otros signos de irritación de la piel que no estaban presentes antes de la terapia).

Clotrimazol vaginal:

·Ocasionalmente ocurre ardor leve.

·Rara vez se presenta erupción cutánea, prurito, irritación vulvar, cólico abdominal bajo, distensión abdominal, calambres leves, dolor vaginal durante el coito, dispareunia y un ligero aumento de la frecuencia urinaria.

·También se ha reportado ardor o irritación en la pareja sexual.

·Con la crema vaginal se ha reportado ardor vaginal, eritema, irritación y cistitis intercurrente.

CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 13.3.1.0.N40

Siendo las 16:00 del día 14 de mayo de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

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

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

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