COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 01 DE 2022

SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 31 DE ENERO 01 y 02 DE FEBRERO DE 2022

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**

2. **REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN 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**
   - **3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
   - **3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**

   3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

   3.3 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Sindy Paola Pulgarin Madrigal

Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 23 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208542
Radicado : 20211160943
Fecha : 12/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:
Cada cápsula dura contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 160 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones

Enerzair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado.

Contraindicaciones
Enerzair Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad
No se debe usar Enerzair Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios
agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Enerzair Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Enerzair Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Enerzair Breezhaler.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Enerzair Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Enerzair Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Enerzair Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β2.

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Enerzair Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hipopotasemia con los agonistas β
Los agonistas adrenérgicos β2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Enerzair Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia
La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Enerzair Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efecto anticolinérgico por el glicopirronio
Como sucede con otros medicamentos anticolinérgicos, Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria.
Se debe instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo cerrado, y se les debe indicar que suspendan el uso de Enerzair Breezhaler y se comuniquen de inmediato con su médico si aparece cualquiera de esos signos o síntomas.
Pacientes con disfunción renal severa En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] inferior a 30 ml/min/1,73 m2), incluidos los que sufran una insuficiencia renal terminal que requiera diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo

Efectos sistémicos de los corticoesteroides
Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico
El perfil toxicológico de Enerzair Breezhaler se determinó a partir de un estudio de fase III en el cual participaron 1233 adultos asmáticos que recibieron Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La reacción adversa más frecuente a Enerzair Breezhaler fue la cefalea.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio IRIDIUM (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio IRIDIUM semana 52 del estudio IRIDIUM

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	[teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	1,36 [10] (0,64; 2,56)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	1,05 [9] (0,44; 2,18)	0,86 [5] (0,33; 1,91)	Frecuente
Infección urinaria*[2]	1,57 [9] (0,78; 2,86)	3,57 [22] (2,28; 5,30)	2,23 [15] (1,25; 3,69)	2,57 [17] (1,50; 4,09)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[3]	1,34 [10] (0,64; 2,54)	1,17 [8] (0,53; 2,31)	0,17 [1] (0,02; 0,94)	0,69 [4] (0,23; 1,67)	Frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,50 [3] (0,14; 1,38)	0,68 [4] (0,23; 1,64)	0,35 [2] (0,07; 1,20)	0,50 [3] (0,14; 1,39)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,20 [32] (3,59; 7,22)	4,24 [35] (2,82; 6,09)	5,95 [44] (4,21; 8,09)	4,26 [28] (2,83; 6,11)	Frecuente
Trastornos cardiacos					
Taquicardia*[6]	0,50 [3] (0,14; 1,38)	1,34 [8] (0,63; 2,53)	0,52 [3] (0,15; 1,45)	1,18 [8] (0,53; 2,32)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	2,02 [12] (1,11; 3,41)	3,02 [23] (1,86; 4,62)	1,21 [10] (0,54; 2,38)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	Frecuente
Tos	3,24 [23] (2,02; 4,91)	4,12 [30] (2,72; 5,96)	2,43 [16] (1,39; 3,94)	1,86 [13] (0,99; 3,21)	Frecuente
Disfonía	2,15 [13] (1,21; 3,55)	3,99 [26] (2,63; 5,78)	1,53 [9] (0,76; 2,80)	1,66 [12] (0,85; 2,93)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Gastroenteritis*[8]	1,72 [11] (0,89; 3,05)	3,23 [22] (2,01; 4,89)	1,76 [10] (0,91; 3,11)	2,07 [13] (1,13; 3,48)	Frecuente
Boca seca*[9]	1,03 [6] (0,43; 2,14)	0,67 [4] (0,23; 1,62)	0,51 [4] (0,15; 1,42)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[10]	1,01 [7] (0,42; 2,10)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	0 [0]	0,16 [1] (0,02; 0,89)	Frecuente
Prurito*[11]	0,35 [3] (0,07; 1,21)	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,34 [2] (0,07; 1,18)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[12]	4,99 [33] (3,42; 6,98)	3,05 [19] (1,88; 4,67)	4,69 [34] (3,17; 6,63)	3,93 [26] (2,57; 5,73)	Frecuente
Espasmos musculares	1,36 [8] (0,65; 2,58)	1,69 [11] (0,87; 2,99)	0,33 [2] (0,07; 1,13)	0,69 [5] (0,23; 1,68)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	[teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
Disuria	0,68 [4] (0,23;1,65)	0,17 [1] (0,02; 0,92)	0 [0]	0 [0]	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	2,90 [23] (1,76; 4,50)	1,79 [12] (0,92; 3,17)	1,86 [12] (0,99; 3,21)	Frecuente

*Agrupaciones de términos preferentes (*preferred terms*, PT).
1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Bacteriuria asintomática, bacteriuria, cistitis, uretritis, infección urinaria, infección viral del tracto urinario.
3. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción pruriginosa, urticaria.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
7. Odinofagia, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta.
8. Gastritis crónica, enteritis, gastritis, gastroenteritis, inflamación gastrointestinal.
9. Boca seca, garganta seca.
10. Erupción medicamentosa, erupción, erupción papular, erupción pruriginosa.
11. Prurito ocular, prurito, prurito genital.
12. Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello

Interacciones

Interacciones vinculadas con Enerzair Breezhaler
No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Enerzair Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus tres componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Enerzair Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La coadministración por inhalación oral de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Enerzair Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2.

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Enerzair Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Enerzair Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

furoato de mometasona. No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos, la cimetidina —un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se considera que contribuye a la excreción renal del glicopirronio— aumentó un 22% la exposición total (AUC) al glicopirronio y disminuyó su depuración renal un 23%. Dada la magnitud de estas alteraciones, no se prevé que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica cuando se coadministre el glicopirronio con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Enerzair Breezhaler con otros medicamentos que contienen antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Enerzair Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Enerzair Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Enerzair Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Enerzair Breezhaler no deben ingerirse.
Dosificación y grupo etario

Posología
Población destinataria general
En los pacientes que no estén suficientemente controlados con una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día.
Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Enerzair Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas. La dosis máxima recomendada de Enerzair Breezhaler es 150/50/160 µg una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943
- Información para prescribir Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado 20211160943
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160943

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que, no es convincente que el objetivo primario de los estudios pivotales que soportan la indicación sea la VEF1, en lugar de un parámetro de la mejoría clínica del paciente como "asthma symptom score", o calidad de vida, como el cambio en la puntuación en "ACQ-7 score" o en "(AQLQ-S) score", variables sobre las cuales no demostró diferencia estadísticamente significativa entre terapia doble y terapia triple. Tampoco hubo diferencia en la necesidad de utilizar medicación de rescate. Con respecto a las exacerbaciones para la concentración menor del principio activo, mometasona (80 mg) tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa versus la asociación doble. En opinión de la Sala, la evidencia presentada no es suficiente para demostrar mayor beneficio de la asociación triple sobre la asociación doble y por tanto, debe aportar información clínica que demuestre beneficios de relevancia clínica, de agregar glicopirronio a la terapia de mometasona con indacaterol.

3.1.4.2 ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208536
Radicado : 20211160904
Fecha : 12/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 80 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones
Enerzair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado

Contraindicaciones

Enerzair Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad
No se debe usar Enerzair Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Enerzair Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Enerzair Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Enerzair Breezhaler.

Hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Enerzair Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico
Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Enerzair Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Enerzair Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Enerzair Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.
Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β2.

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Enerzair Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β
Los agonistas adrenérgicos β2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Enerzair Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia
La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Enerzair Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efecto anticolinérgico por el glicopirronio
Como sucede con otros medicamentos anticolinérgicos, Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria. Se debe instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo cerrado, y se les debe indicar que suspendan el uso de Enerzair Breezhaler y se comuniquen de inmediato con su médico si aparece cualquiera de esos signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal severa
En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] inferior a 30 ml/min/1,73 m2), incluidos los que sufran una insuficiencia renal terminal que requiera diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides
Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Enerzair Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico
El perfil toxicológico de Enerzair Breezhaler se determinó a partir de un estudio de fase III en el cual participaron 1233 adultos asmáticos que recibieron Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Enerzair Breezhaler fue la cefalea.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos
Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio IRIDIUM (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio IRIDIUM

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	1,36 [10] (0,64; 2,56)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	1,05 [9] (0,44; 2,18)	0,86 [5] (0,33; 1,91)	Frecuente
Infección urinaria*[2]	1,57 [9] (0,78; 2,86)	3,57 [22] (2,28; 5,30)	2,23 [15] (1,25; 3,69)	2,57 [17] (1,50; 4,09)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[3]	1,34 [10] (0,64; 2,54)	1,17 [8] (0,53; 2,31)	0,17 [1] (0,02; 0,94)	0,69 [4] (0,23; 1,67)	Frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,50 [3] (0,14; 1,38)	0,68 [4] (0,23; 1,64)	0,35 [2] (0,07; 1,20)	0,50 [3] (0,14; 1,39)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,20 [32] (3,59; 7,22)	4,24 [35] (2,82; 6,09)	5,95 [44] (4,21; 8,09)	4,26 [28] (2,83; 6,11)	Frecuente
Trastornos cardiacos					
Taquicardia*[6]	0,50 [3] (0,14; 1,38)	1,34 [8] (0,63; 2,53)	0,52 [3] (0,15; 1,45)	1,18 [8] (0,53; 2,32)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	2,02 [12] (1,11; 3,41)	3,02 [23] (1,86; 4,62)	1,21 [10] (0,54; 2,38)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	Frecuente
Tos	3,24 [23] (2,02; 4,91)	4,12 [30] (2,72; 5,96)	2,43 [16] (1,39; 3,94)	1,86 [13] (0,99; 3,21)	Frecuente
Disfonía	2,15 [13] (1,21; 3,55)	3,99 [26] (2,63; 5,78)	1,53 [9] (0,76; 2,80)	1,66 [12] (0,85; 2,93)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Gastroenteritis*[8]	1,72 [11] (0,89; 3,05)	3,23 [22] (2,01; 4,89)	1,76 [10] (0,91; 3,11)	2,07 [13] (1,13; 3,48)	Frecuente
Boca seca*[9]	1,03 [6] (0,43; 2,14)	0,67 [4] (0,23; 1,62)	0,51 [4] (0,15; 1,42)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[10]	1,01 [7] (0,42; 2,10)	0,33 [2] (0,07; 1,14)	0 [0]	0,16 [1] (0,02; 0,89)	Frecuente
Prurito*[11]	0,35 [3] (0,07; 1,21)	0,68 [4] (0,23; 1,65)	0,34 [2] (0,07; 1,18)	0,34 [2] (0,07; 1,17)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[12]	4,99 [33] (3,42; 6,98)	3,05 [19] (1,88; 4,67)	4,69 [34] (3,17; 6,63)	3,93 [26] (2,57; 5,73)	Frecuente
Espasmos musculares	1,36 [8] (0,65; 2,58)	1,69 [11] (0,87; 2,99)	0,33 [2] (0,07; 1,13)	0,69 [5] (0,23; 1,68)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Enerzair Breezhaler		Indacaterol/furoato de mometasona		Categoría de frecuencia
	150/50/80 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 617	150/50/160 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 616	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 608	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 613	[teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
Disuria	0,68 [4] (0,23;1,65)	0,17 [1] (0,02; 0,92)	0 [0]	0 [0]	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre)	2,07 [12] (1,13; 3,48)	2,90 [23] (1,76; 4,50)	1,79 [12] (0,92; 3,17)	1,86 [12] (0,99; 3,21)	Frecuente

*Agrupaciones de términos preferentes (preferred terms, PT).
1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Bacteriuria asintomática, bacteriuria, cistitis, uretritis, infección urinaria, infección viral del tracto urinario.
3. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción pruriginosa, urticaria.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
7. Odinofagia, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta.
8. Gastritis crónica, enteritis, gastritis, gastroenteritis, inflamación gastrointestinal.
9. Boca seca, garganta seca.
10. Erupción medicamentosa, erupción, erupción papular, erupción pruriginosa.
11. Prurito ocular, prurito, prurito genital.
12. Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Enerzair Breezhaler No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Enerzair Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus tres componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Enerzair Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La coadministración por inhalación oral de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Enerzair Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante
La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2.

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Enerzair Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P
La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Enerzair Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con el furoato de mometasona. No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos, la cimetidina —un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se considera que contribuye a la excreción renal del glicopirronio— aumentó un 22% la exposición total (AUC) al glicopirronio y disminuyó su depuración renal un 23%. Dada la magnitud de estas alteraciones, no se prevé que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica cuando se coadministre el glicopirronio con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Otros antimuscarínicos de acción prolongada y agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada

No se ha estudiado la administración simultánea de Enerzair Breezhaler con otros medicamentos que contienen antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, solo se debe usar Enerzair Breezhaler si los beneficios previstos compensan el riesgo.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Enerzair Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Enerzair Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Enerzair Breezhaler en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Enerzair Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Población destinataria general
En los pacientes que no estén suficientemente controlados con una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Enerzair Breezhaler 150/50/80 o 150/50/160 µg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Enerzair Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas. La dosis máxima recomendada de Enerzair Breezhaler es 150/50/160 µg una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160904
- Información para prescribir versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 allegado mediante radicado 20211160904
- Plan de Gestión de Riesgo para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado 20211160904
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021allegada mediante radicado 20211160904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que, no es convincente que el objetivo primario de los estudios pivotales que soportan la indicación sea la VEF1, en lugar de un parámetro de la mejoría clínica del paciente como "asthma symptom score", o calidad de vida, como el cambio en la puntuación en "ACQ-7 score" o en "(AQLQ-S) score", variables sobre las cuales no demostró diferencia estadísticamente significativa entre terapia doble y terapia triple. Tampoco hubo diferencia en la necesidad de utilizar medicación de rescate. Con respecto a las exacerbaciones para la concentración menor del principio activo, mometasona (80 mg) tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa versus la asociación doble. En opinión de la Sala, la evidencia presentada no es suficiente para demostrar mayor beneficio de la asociación triple sobre la asociación doble y por tanto, debe aportar información clínica que demuestre beneficios de relevancia clínica, de agregar glicopirronio a la terapia de mometasona con indacaterol.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.1.4.3 ATECTURA® BREEZHALER® 150/320 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20209068
Radicado : 20211165706
Fecha : 19/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 320 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Atectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

- Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o
- Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados

Contraindicaciones
Atectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad
No se debe usar Atectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Atectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Atectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Atectura Breezhaler.

Hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Atectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico
Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Atectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.
Atectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β2.
Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Atectura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β
Los agonistas adrenérgicos β2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Atectura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hiperglucemia
La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Atectura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides
Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Atectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico de Atectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[2]	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*[3]	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*[6]	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonía	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[8]	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*[9]	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[10]	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.
3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.
7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.
8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.
9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.
10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

musculoesquelético.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Atectura Breezhaler
No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Atectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Atectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante
La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2.

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Atectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P
La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Atectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.
No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada
No se ha estudiado la administración simultánea de Atectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Atectura Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Posología
Población destinataria general

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atectura Breezhaler 150/80 µg una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atectura Breezhaler 150/160 o 150/320 µg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Atectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Atectura Breezhaler es 150/320 µg una vez al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la concentración más alta de corticoide: Indacaterol 150 µg/Mometasona 320 µg, dado que en el estudio PALLADIUM no son claras las diferencias entre las variables evaluadas, entre la concentración que usó dosis medias de mometasona versus la que utilizó dosis alta. En el desenlace VEF1, la dosis media produjo una mejora de 211 ml y la dosis alta produjo una mejora de 132 ml. Tampoco hubo diferencias en calidad de vida entre dosis media y dosis alta, ni en los parámetros de síntomas y exacerbaciones. Es decir, la asociación propuesta (de concentración alta de corticoide), no tuvo mejor desempeño que la asociación con dosis medias (150/160).

3.1.4.4 ATECTURA® BREEZHALER® 150/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20209060
Radicado : 20211165661
Fecha : 19/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 80 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Atectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento, de administración una vez al día, en adultos y adolescentes mayores de 12 años en los que corresponda usar una combinación de un agonista β2 de efecto prolongado y un corticoesteroide inhalado:

✓ Pacientes que no están suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados o

✓ Pacientes que no están suficientemente controlados con un agonista β2 de acción prolongada y dosis bajas de corticoesteroides inhalados

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Contraindicaciones

Atectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Precauciones y Advertencias

Deterioro de la enfermedad
No se debe usar Atectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Atectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.

Durante el tratamiento con Atectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consulta médica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Atectura Breezhaler.

Hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Atectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico
Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Atectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atectura Breezhaler y sustituirlo por otro.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.
Atectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β2.

Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Atectura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β
Los agonistas adrenérgicos β2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos de Atectura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

Hiperglucemia
La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β2 y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Atectura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

Efectos sistémicos de los corticoesteroides
Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Atectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico
El perfil toxicológico de Atectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La reacción adversa más frecuente a Atectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[2]	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*[3]	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*[6]	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonía	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[8]	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*[9]	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[10]	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.
2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.
3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.
4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.
5. Cefalea, cefalea tensional.
6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.
7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.
8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.
9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Atectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Atectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Atectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante
La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2.

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Atectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Atectura Breezhaler.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.
Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.
No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada
No se ha estudiado la administración simultánea de Atectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Atectura Breezhaler no deben ingerirse.

Dosificación y grupo etario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Posología
Población destinataria general
En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atectura Breezhaler 150/80 µg una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista β2 de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Atectura Breezhaler 150/160 o 150/320 µg una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Atectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Atectura Breezhaler es 150/320 µg una vez al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165661
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 No. 20211165661
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165661
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165661

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia ATECTURA ® BREEZHALER® (150 mcg de indacaterol en forma de acetato y 80 mcg de furoato de mometasona) con la indicación: como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.
La Sala llama la atención al interesado para que sea más cuidadoso con la información presentada para evaluación, teniendo en cuenta que, en el presente radicado, anexa información que no tiene relación con el trámite de la referencia.

Adicionalmente, en posología la dosis máxima recomendada debe quedar así:
La dosis máxima recomendada de Atectura Breezhaler es 150/160 µg una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador), equivalente a 125 µg de indacaterol y 127.5 µg de furoato de mometasona.

En advertencias, en los efectos cardiovasculares de los agonistas beta debe agregar el siguiente párrafo:
Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

En advertencias debe adicionar el siguiente apartado:
Prevención de infecciones orofaríngeas: Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por cándida, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

En advertencias de efectos sistémicos de corticoides debe agregar la siguiente información:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar contraindicaciones, reacciones adversas y las interacciones.

Contraindicaciones

Atectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico
El perfil toxicológico de Atectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

<1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[2]	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*[3]	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Taquicardia*[6]	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonía	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[8]	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*[9]	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[10]	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

***Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.**

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.

2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.

3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.

4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.

5. Cefalea, cefalea tensional.

6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.

7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.

8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Atectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Atectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Atectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante
La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2.

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Atectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Atectura Breezhaler.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.
Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.
No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada
No se ha estudiado la administración simultánea de Atectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración: Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Atectura Breezhaler no deben ingerirse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

NORMA FARMACOLÓGICA: 16.3.0.0.N20

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

La sala acalara el concepto emitido en el Acta 23 de 2021 numeral 3.1.4.4 en el sentido de que la dosis máxima recomendada es Atectura Breezhaler es 150/160 µg una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador), equivalente a 125 µg de indacaterol y 127.5 µg de furoato de mometasona.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 PURPULZ ® BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 180 MG/4 ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN.

Expediente : 20190937
Radicado : 20201193882 / 20211134317
Fecha : 09/07/2021
Interesado : Dr. Reddy´s Laboratories Limited

Composición: Cada mL contiene 45 mg de Bendamustina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

LNH: linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

MM: en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para transplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Contraindicaciones:

El clorhidrato de bendamustina contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión
El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser ≥ 1 x 109/L y el recuento de plaquetas debe ser ≥ 75x109/L.

Infecciones
En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión
Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores.

Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral
El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas
Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol. Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Hepatotoxicidad
Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades
Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación
Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal
El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

- Mielosupresión
- Infecciones
- Anafilaxia y reacciones a la infusión
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras malignidades
- Lesión por extravasación

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica.
Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activocontrolado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m2 por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).
La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes.

	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Síntomas Generales				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
En investigación				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 2. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC.

Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Disminución hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m2 por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (≥30%) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

comunes de grado 3 o 4 (≥5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176).

Sistema	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardiacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Síntomas Generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e Infestaciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH.

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina.

Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en ≥5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.
- Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.
- Infecciones e infestaciones: neumonía por Pneumocystis jiroveci.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).

Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la Ndesmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos in vitro sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos in vitro, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Leucemia linfocítica crónica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Dosis recomendada:
La dosis recomendada es de 100 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a ≤ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 109/L, plaquetas ≥ 75 x 109/L], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa ≥ grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a ≤ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 109/L, plaquetas ≥ 75 x 109/L], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Grupo etario

Poblaciones especiales:

Embarazo
Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

Lactancia
Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de La droga a la madre.

Uso pediátrico
No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m2. La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m2. Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m2 en la parte de la Fase 1 del estudio.

En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m2 en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 L/h/m2. Las exposiciones (AUC0-24 y Cmax) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de una infusión intravenosa de 120 mg/m2 durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m2.

Uso geriátrico
En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica.
En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil.

La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Linfoma no Hodgkin.
La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa.

Método de administración
La solución concentrada para infusión debe diluirse con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) y luego administrarse por infusión intravenosa. Se debe utilizar una técnica aséptica.

1. Dilución

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida del vial de bendamustina 180 mg / 4 ml. Diluya la dosis total recomendada de hidrocloruro de bendamustina 180 mg / 4 ml con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Al diluir el producto, debe tenerse en cuenta que la concentración (45 mg / ml) de bendamustina es más alta que en los concentrados habituales de bendamustina como resultado de la reconstitución de medicamentos que contienen bendamustina en polvo.

El clorhidrato de bendamustina 180 mg / 4 ml debe diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y no con otras soluciones inyectables.

2. Administración

La solución se administra mediante infusión intravenosa durante 30-60 min.

- Los viales son para uso en dosis múltiples.
- Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004613 emitido mediante Acta 02 de 2021 numeral 3.1.5.1 de la SEM. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión 01. Septiembre 2020 allegado mediante radicado 20201193882
- Información para prescribir versión 01. Septiembre 2020 allegado mediante radicado 20201193882

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2022, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado, nueva concentración y forma farmacéutica, con la Norma: 6.0.0.0.N10, ATC: L01AA09, Principio activo: Bendamustina clorhidrato, Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión, Concentración: Vial 180 mg/4 ml.

Indicaciones:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

LNH: linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

MM: en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para transplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Contraindicaciones:

El clorhidrato de bendamustina contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión
El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser ≥ 1 x 109/L y el recuento de plaquetas debe ser ≥ 75x109/L.

Infecciones
En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión
Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores.

Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral
El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas
Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol. Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hepatotoxicidad
Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades
Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación
Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal
El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

- **Mielosupresión**
- **Infecciones**
- **Anafilaxia y reacciones a la infusión**
- **Síndrome de lisis tumoral**
- **Reacciones cutáneas**
- **Hepatotoxicidad**
- **Otras malignidades**
- **Lesión por extravasación**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica.
Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activocontrolado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m2 por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas
(20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).
La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Síntomas Generales				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
En investigación				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 2. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Disminución hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m2 por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (≥30%) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de grado 3 o 4 (≥5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardiacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Síntomas Generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e Infestaciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 4. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH.

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina.

Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en ≥5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- **Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- **Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.**
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).**
- **Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.**
- **Infecciones e infestaciones: neumonía por Pneumocystis jiroveci.**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.**
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).**

Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la Ndesmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos in vitro sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos in vitro, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Leucemia linfocítica crónica
Dosis recomendada:
La dosis recomendada es de 100 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a ≤ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 109/L, plaquetas ≥ 75 x 109/L], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa ≥ grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a ≤ Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 109/L, plaquetas ≥ 75 x 109/L], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Grupo etario

Poblaciones especiales:

Embarazo
Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

Lactancia
Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de La droga a la madre.

Uso pediátrico
No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m2. La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m2. Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis.

Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m2 en la parte de la Fase 1 del estudio.

En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m2 en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 L/h/m2. Las exposiciones (AUC0-24 y Cmax) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de una infusión intravenosa de 120 mg/m2 durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m2.

Uso geriátrico
En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica.
En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil.

La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Linfoma no Hodgkin.
La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa.

Método de administración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La solución concentrada para infusión debe diluirse con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) y luego administrarse por infusión intravenosa. Se debe utilizar una técnica aséptica.

3. Dilución

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida del vial de bendamustina 180 mg / 4 ml. Diluya la dosis total recomendada de hidrocloruro de bendamustina 180 mg / 4 ml con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.
Al diluir el producto, debe tenerse en cuenta que la concentración (45 mg / ml) de bendamustina es más alta que en los concentrados habituales de bendamustina como resultado de la reconstitución de medicamentos que contienen bendamustina en polvo.

El clorhidrato de bendamustina 180 mg / 4 ml debe diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y no con otras soluciones inyectables.

4. Administración

La solución se administra mediante infusión intravenosa durante 30-60 min.

- **Los viales son para uso en dosis múltiples.**
- **Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01. Septiembre 2020 y la Información para prescribir versión 01. Septiembre 2020 allegados mediante radicado 20201193882

3.1.5.2 AIRZ-F® POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA

Expediente : 20207760
Radicado : 20211152715
Fecha : 03/08/2021
Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene Glicopirrolato (Bromuro de Glicopirronio) equivalente a Glicopirronio 12.5 mcg, formoterol fumarato 12 mcg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsula dura

Indicaciones

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta adrenérgico de larga acción (LABA) o con antagonista muscarinico de larga acción (LAMA).

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para el alivio de un empeoramiento agudo de la EPOC.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Lactosa monohidrato, cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa).

Precauciones y Advertencias:

Asma
La FDC de Glicopirronio / Formoterol no debe usarse para tratar el asma.

Broncoespasmo paradójico
En estudios clínicos, no se observó broncoespasmo paradójico con la FDC de Glicopirronio / formoterol a la dosis recomendada. Si se produce un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

No para uso agudo
La FDC de Glicopirronio / Formoterol no está indicada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Efectos cardiovasculares
Pueden observarse efectos cardiovasculares, tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluidos glicopirronio o formoterol. Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa no controlada clínicamente fueron excluidos de los estudios clínicos. La FDC de Glicopirronio / Formoterol debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

También se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis o prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc.

Glicopirronio
Deterioro de la enfermedad y episodios agudos
No se debe iniciar el tratamiento con glicopirronio en pacientes durante episodios de EPOC de deterioro agudo o potencialmente mortales. El glicopirronio no se ha estudiado en sujetos con empeoramiento agudo de la EPOC. El inicio de glicopirronio en este caso no es apropiado.

El glicopirronio no debe usarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado el glicopirronio en el alivio de los síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para ese propósito. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista-beta 2 de acción corta para inhalación.

La EPOC puede empeorar de forma aguda durante un período de horas o de forma crónica durante varios días o más. Si el glicopirronio controla por más tiempo los síntomas de broncoconstricción; el agonista beta 2 de acción corta inhalado por el paciente se vuelve menos eficaz; o el paciente necesita más inhalaciones de un agonista beta 2 de acción corta de lo habitual, estos pueden ser marcadores de empeoramiento de la enfermedad. En este contexto, se debe realizar una reevaluación del paciente y del régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. En esta situación no es apropiado aumentar la dosis diaria de glicopirronio más allá de la dosis recomendada.

Broncoespasmo paradójico
Al igual que con otros medicamentos inhalados, el glicopirronio puede producir un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. Si se produce un broncoespasmo paradójico después de la administración de glicopirronio, este debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador de acción corta por inhalación. Se debe suspender inmediatamente la administración de glicopirronio e instituir una terapia alternativa.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata.
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de glicopirronio. Si se presentan signos que sugieran reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara), urticaria o erupción cutánea, se debe suspender inmediatamente el glicopirronio e instituir una terapia alternativa. El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad grave a las proteínas de la leche.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho
El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho (p. ej., Dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos visuales o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal). Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Empeoramiento de la retención urinaria
El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Los médicos y los pacientes deben estar alerta a los signos y síntomas de retención urinaria (p. ej., Dificultad para orinar, dolor al orinar), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Formoterol fumarato
Condiciones concomitantes

Se requiere especial cuidado y supervisión, con especial énfasis en los límites de dosis, en pacientes que reciben formoterol cuando pueden existir las siguientes condiciones:
Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado, descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirotoxicosis u otros trastornos cardiovasculares graves, como taquiarritmias graves o insuficiencia cardiaca grave.

El formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc y en pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QTc.
Se debe tener precaución al coadministrar teofilina y formoterol en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes.

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes β2, incluido el formoterol, se recomiendan controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Hipopotasemia
La terapia con agonistas β2, incluido el formoterol, puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en asma grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia y el tratamiento concomitante. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Broncoespasmo paradójico
Al igual que con otras terapias de inhalación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de broncoespasmo paradójico. Si ocurre, la preparación debe suspenderse inmediatamente y sustituirse por una terapia alternativa.

Este medicamento contiene menos de 500 microgramos de lactosa monohidrato por dosis administrada. Esta cantidad normalmente no causa problemas en pacientes intolerantes a

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Vía de administración incorrecta
Se han notificado casos de pacientes que ingirieron por error cápsulas de formoterol en lugar de colocar las cápsulas en el dispositivo de inhalación. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron con efectos secundarios. Los proveedores de atención médica deben conversar con el paciente sobre cómo usar correctamente el formoterol. Si un paciente al que se le recetó formoterol no experimenta una mejoría respiratoria, el proveedor de atención médica debe preguntar cómo el paciente está usando el formoterol.

Reacciones adversas

Glicopirronio / Formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg)
Se realizó un estudio paralelo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, comparativo, prospectivo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la FDC de glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg) administrado como una sola inhalación dos veces al día en comparación con la administración única de Glenmark AirzTM una vez al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se incluyó un total de 330 sujetos aleatorizados en la población de seguridad. En general, la incidencia de EA en la población de seguridad fue baja (39,7%; 131/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (37,8% [62/164] en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato frente al 41,6% [69/166] en el grupo Glenmark Airz®). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

La incidencia de EAETs fue baja (36,1%; 119/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (34,1% en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato deshidratado versus 38,0% en el grupo de Glenmark Airz®). La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada y no estaban relacionados con el fármaco de estudio.

Entre los sujetos que recibieron Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET notificados con más frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (9 [5,5%]), pirexia (8 [4,3%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7 [4,3%]), infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,7%] cada una) y diarrea y vómitos (5 [3,0%] cada una). En el grupo de Glenmark Airz®, los EA notificados con mayor frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (12 [7,2%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10 [6,0%]), pirexia (8 [4,8%]), dolor, infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,6%]
cada una) y estreñimiento (5 [3,0%]).

La incidencia de EAETs relacionados con el fármaco del estudio fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (6,7% en el grupo de Glicopirronio /fFormoterol fumarato dihidrato

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

frente al 9,0% en el grupo de Glenmark Airz®). En el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), dolor abdominal y diarrea (3 [1,8%] cada uno), vómitos, retención urinaria (2 [1,2%] cada uno) e insomnio (1 [0,6%]). En el grupo de Glenmark Airz®, los EAET relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), retención urinaria (3 [1,8%]), dolor abdominal y pirexia (2 [1,2%] cada uno), dolor, temblor, insomnio, proteinuria y estenosis uretral (1 [0,6%] cada una).

Glicopirronio

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle, en otras secciones

- Broncoespasmo paradójico.
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho.
- Empeoramiento de la retención urinaria.

Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.
La base de datos de seguridad de glicopirronio (Glicopirrolato) incluyó a 3415 sujetos con EPOC en cuatro ensayos de función pulmonar de 12 semanas y un estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas. Un total de 1202 sujetos recibieron tratamiento con Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de glicopirronio) dos veces al día (BID). Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en los cuatro ensayos de 12 semanas y el ensayo de 52 semanas.

Pruebas de 12 semanas
La incidencia de reacciones adversas asociadas con el glicopirronio en la siguiente tabla se basa en cuatro ensayos controlados con placebo de 12 semanas en 2908 sujetos con EPOC. En la población total, el 61,2% de los pacientes tenía EPOC moderada y el 37,8% tenía EPOC grave. En estos ensayos, 951 sujetos recibieron Glicopirrolato 15.6 mcg BID (Glicopirronio 12 mcg), 511 sujetos recibieron indacaterol 27.5 mcg BID, 508 sujetos recibieron una combinación de dosis fija de indacaterol / Glicopirrolato 27.5 mcg / 15.6 mcg BID y 938 sujetos recibieron placebo. En general, el 62% eran hombres, el 90% eran caucásicos y la edad media era de 63 años (rango entre 41 y 89 años). En esta población, el 53% se identificaron como fumadores actuales con un historial de tabaquismo promedio de 48 paquetes-año.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 2% y mayor que el placebo) fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. La proporción de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2,4% para los pacientes tratados con glicopirronio y del 3,8% para los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas con Glicopirronio (incidencia mayor o igual al 1% y mayor que el placebo) en pacientes con EPOC

Reacción adversa	Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de Glicopirronio) BID (N=951) n (%)	Placebo (N=938) n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	32 (3,4)	22 (2,3)
Nasofaringitis	20 (2,1)	18 (1,9)
Infección del tracto urinario	13 (1,4)	12 (1,3)
Sinusitis	13 (1,4)	7 (0,7)
Dolor orofaríngeo	17 (1,8)	11 (1,2)

Otras reacciones adversas que ocurren con más frecuencia con glicopirronio que con placebo, pero con una
incidencia de menos del 1% incluyen erupción cutánea, prurito, gastroenteritis, hipersensibilidad, fibrilación auricular, insomnio, dolor en las extremidades, disuria, vómitos, tos productiva y diabetes mellitus / hiperglucemia.

Prueba de 52 semanas
En un ensayo de seguridad a largo plazo, 507 sujetos fueron tratados durante 52 semanas con Glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día o indacaterol 75 mcg una vez al día. Las características demográficas y basales del ensayo de seguridad a largo plazo fueron similares a las de los ensayos de eficacia controlados con placebo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas en el ensayo de seguridad a largo plazo coincidieron con las observadas en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 2% en el grupo que recibió Glicopirrolato 15.6 mcg dos veces al día que excedieron la frecuencia de indacaterol 75 mcg una vez al día en este ensayo fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal superior, fatiga , bronquitis, neumonía, rinitis, dolor de espalda, artralgia, disnea y sibilancias.

Experiencia de post comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de Glicopirrolato posterior a la aprobación en todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones adversas son: angioedema, broncoespasmo paradójico y disfonía.

Formoterol fumarato

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las reacciones adversas (Tabla siguiente) se clasifican en orden descendente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, <1/10); poco frecuentes (≥ 1 / 1.000, <1/100); rara (≥ 1 / 10.000, <1 / 1.000); muy raras (<1 / 10.000); desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raro	Hipersensibilidad (incluye hipotensión, edema angioneurótico)
Raro	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito.
Trastornos del Metabolismo y nutrición	
Raro	Hipopotasemia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Muy raro	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio
Trastornos del sistema nervioso central	
Frecuentes:	Dolor de cabeza, temblor
Poco frecuentes:	Mareo
Muy raro	Disgeusia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia
Raro:	Arritmias cardiacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Muy raro	Edema periférico. Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Poco frecuentes: Desconocido:	Broncoespasmo, irritación de garganta, incluye broncoespasmo paradójico, exacerbación aguda del asma * Tos**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocido:	Erupción**
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes Raro:	Boca seca Náusea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Calambres musculares, mialgia
Investigaciones	
Desconocido	Aumento de la presión arterial (incluye la hipertensión) **
Trastornos vasculares	
Muy raro	Variaciones en la presión arterial

* El porcentaje de pacientes con exacerbaciones graves del asma en los estudios clínicos fue mayor para el Formoterol que para el placebo, y el mayor desequilibrio numérico se observó en niños de 5 a 12 años.
** Estos eventos adversos se notificaron en pacientes tratados con Formoterol durante la experiencia poscomercialización.

Como ocurre con todas las terapias de inhalación, en casos muy raros pueden producirse broncoespasmos paradójicos. El tratamiento con agonistas β2 puede resultar en un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche. Estos pueden causar reacciones alérgicas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Interacciones

Glicopirronio
Estudios de inhibición in vitro
Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el Glicopirrolato no tiene una capacidad relevante para inhibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de salida MDR1, MRP2 o MXR, ni los transportadores de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vitro no indicaron una inducción clínicamente relevante por Glicopirrolato para ninguna de las isoenzimas del citocromo P450 evaluadas, así como para UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.
En un estudio clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se cree contribuye a la excreción renal de Glicopirrolato, aumentó la exposición sistémica total (AUC) al Glicopirrolato en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%.

Simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides
En estudios clínicos, la administración concomitante de broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-agonistas) de acción corta y de acción prolongada (incluido indacaterol), metilxantinas, esteroides orales y de inhalación con glicopirronio no mostró aumentos en las reacciones adversas al fármaco.

Anticolinérgicos
Existe la posibilidad de una interacción aditiva con el uso concomitante de los medicamentos anticolinérgicos. Por tanto, evite la coadministración de glicopirronio con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede provocar un aumento de los efectos anticolinérgicos indeseables.

Formoterol fumarato
No hay datos clínicos que respalden los consejos que se dan a continuación, pero a partir de la consideración de los primeros principios, se podría esperar las siguientes interacciones:

Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y eritromicina pueden estar asociados con la prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmia ventricular.

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol y puede requerir una titulación de la dosis.

La administración de formoterol a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa, macrólidos o antidepresivos tricíclicos debe realizarse con precaución, ya que puede potenciarse la acción de los estimulantes adrenérgicos β2 sobre el sistema cardiovascular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β2. La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (por ejemplo, en pacientes tratados con digitálicos).

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.
Los efectos broncodilatadores del formoterol pueden potenciarse con fármacos anticolinérgicos. Los bloqueadores β-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por lo tanto, el formoterol no debe administrarse junto con bloqueadores β-adrenérgicos (incluido el colirio) a menos que existan razones de peso para su uso.

Poblaciones Especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo
Glicopirronio
Efectos teratogénicos:
No existen estudios adecuados ni bien controlados con glicopirronio en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, el glicopirronio solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la paciente justifica el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas mientras toman glicopirronio.
El glicopirronio no fue teratogénico en ratas Wistar ni en conejos blancos de Nueva Zelanda a aproximadamente 1400 y 530 veces, respectivamente, la DMRH en adultos (en base al AUC de dosis inhaladas maternas de hasta 3,83 mg / kg / día en ratas y de hasta 4,4 mg / kg / día en conejos).

Efectos no teratogénicos:
El glicopirronio no tuvo efectos sobre el desarrollo perinatal ni posnatal en ratas a aproximadamente 1100 veces la DMRH en adultos (en base al AUC de dosis subcutáneas maternas de hasta 1,88 mg / kg / día).

Formoterol fumarato
No se revelaron efectos teratogénicos en pruebas con animales. En estudios con animales, el formoterol ha causado pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer. Los efectos aparecieron con exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las alcanzadas durante el uso clínico de formoterol. Sin embargo, hasta que se obtenga más experiencia, no se recomienda el uso de formoterol durante el embarazo (particularmente al final del embarazo o durante el trabajo de parto) a menos que no exista una alternativa más establecida. Al

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

igual que con cualquier medicamento, el uso durante el embarazo solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el feto.

Madres lactantes
Glicopirronio
Se desconoce si el glicopirronio se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre glicopirronio a una mujer lactante. Dado que no hay datos de estudios en humanos bien controlados sobre el uso de glicopirronio por madres lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender el glicopirronio, teniendo en cuenta la importancia del glicopirronio para la madre.
Se desconoce si el glicopirronio se excreta en la leche materna humana. Se ha detectado glicopirronio (incluidos sus metabolitos) en la leche de ratas lactantes y alcanzó concentraciones hasta 10 veces más altas en la leche que en la sangre de la madre.

Formoterol fumarato
En estudios de reproducción en ratas, el formoterol fumarato se excretó en la leche. No se sabe si el formoterol fumarato se excreta en la leche materna, pero debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución si se administra formoterol fumarato a mujeres lactantes. No hay estudios en humanos bien controlados sobre el uso de formoterol fumarato en madres lactantes.

Fertilidad
Glicopirronio
Se observó deterioro de la fertilidad en ratas Wistar machos y hembras a una dosis subcutánea de 1,88 mg / kg / día (aproximadamente 1900 y 1100 veces la DMRH en adultos según AUC) en base a los hallazgos de sitios de implantación disminuidos y fetos vivos. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra a una dosis subcutánea de 0,63 mg / kg / día (aproximadamente 350 veces la DMRH en adultos en base al AUC).

Formoterol fumarato
No hay datos disponibles sobre el efecto del formoterol en la fertilidad humana. No se observó deterioro de la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra.

Vía de administración: Inhalatoria Oral

Dosificación y grupo etario

Posología:
Solo para inhalación oral. No trague las cápsulas, ya que no se obtendrán los efectos previstos en los pulmones. Las cápsulas solo deben usarse con el dispositivo inhalador.

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula dos veces al día con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

el inhalador.

Se recomienda administrar la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación, a la misma hora del día todos los días (1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche).

No se recomienda la administración más frecuente o de un mayor número de inhalaciones (más de 1 cápsula dos veces al día) de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZF ® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación.

Uso en poblaciones especiales
No se requiere ajuste de dosis para pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes geriátricos:
Según los datos disponibles, no se justifica ningún ajuste de la dosis de glicopirronio o formoterol en pacientes geriátricos. Los datos disponibles sobre formoterol de los ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos.

Pacientes con insuficiencia renal :
No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada inferior a 30 ml / min / 1,73 m2), incluidos aquellos con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis, si el beneficio esperado supera el riesgo potencial ya que la exposición sistémica al glicopirronio puede aumentar en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del glicopirronio ni el formoterol fumarato.

Pacientes pediátricos:
La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para su uso en niños. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación en pacientes pediátricos.

Método de administración
Solo para uso por inhalación oral.
Las cápsulas deben administrarse solo con su dispositivo.
Las cápsulas solo deben sacarse del envase inmediatamente antes de su uso. Las cápsulas no deben tragarse.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar correctamente el medicamento. Se debe preguntar a los pacientes que no experimentan una mejoría en la respiración si ingieren el medicamento en lugar de inhalarlo.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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 Versión 001-Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715
- Información para Prescribir Versión Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715
- Plan gestión de riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta estudio clínico fase III (Glenmark COPD [GPL/CT/2016/003/III) en el que comparó la asociación de glicopirronio 12.5 mcg + formoterol 12 mcg versus formoterol 50 mcg, sin embargo, teniendo en cuenta que actualmente se comercializan productos con la misma asociación, con menores concentraciones (glicopirronio 7.2 mcg + formoterol 4.8 mcg), el interesado debe justificar las concentraciones que solicita, para lo cual es necesaria información clínica que compare la nueva concentración versus las concentraciones ya aprobadas, a fin de demostrar las ventajas en eficacia y seguridad de la nueva concentración.

3.1.5.3 SKUDEXA® 75 MG / 25 MG GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SACHET

Expediente : 20208446
Radicado : 20211160003
Fecha : 11/08/2021
Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA S.L.U SUCURSAL COLOMBIA

Composición:
Cada Sachet contiene hidrocloruro de tramadol 75 mg y Dexketoprofeno (como Dexketoprofeno Trometamol) 25 mg

Forma farmacéutica: Granulado para Solución oral en sachet

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Indicaciones

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

Contraindicaciones

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Skudexa está contraindicado en la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)
No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- Pacientes menores de 18 años
- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- depresión respiratoria grave.

Skudexa está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y Advertencias

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como
principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.
Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal
Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobretodo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal
Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática
Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico- oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular
Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas
Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debería interrumpir la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentesEl dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y empeorar así el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida comunitariamente y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Otra información
Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico).
Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Este medicamento contiene 2,7 g de sacarosa por dosis, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Tramadol
Los opiodes pueden interactuar con medicamentos serotoninergicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC, Sistema Nervioso Central, conocida como síndrome serotoninergico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opiodes puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si se excede considerablemente la dosis recomendada (ver apartado 4.9), ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra
medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

Insuficiencia suprarrenal
Los analgésicos opioides pueden ocasionalmente causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p. Ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El uso concomitante de Skudexa y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos
relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Skudexa con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas.

Metabolismo del CYP2D6
El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.
Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación :

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Skudexa y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:
Muy frecuentes (≥ 1/10)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a <1/1000)
Muy raras (< 1/10.000)
Desconocidas (no es estimable a partir de los datos disponibles)

CLASIFICACIÓN MedDRA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia		
		Skudexa	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia	-	Muy rara	-
	Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito	-	Rara	-
	Hipoglucemina			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oido y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
	Hipo			Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Ulcera péptica con hemorragia		Rara	
	Ulcera péptica con perforación		Rara	
	Ulcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función hepática alterada y un aumento de la Gamma-glutamiltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol
Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron náuseas, somnolencia, vómitos y mareo (3,8%, 3,6%, 3,0% and 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno
Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos
AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol
Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente debidas a tramadol son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (ver sección 4.5). Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia.)

Interacciones

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento- medicamento en el perfil de seguridad de Skudexa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Dexketoprofeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un aumento del riesgo de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección 4.4).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

• Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
• Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
• Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
• Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

• Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
• Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
• Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
• Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal
• Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
• Glucósidos cardiacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
• Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.
Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
• Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
• Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina.
Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol
Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) (ver sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.

- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.

- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal > 38 ºC y clonus ocular inducible. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no se esperan interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).

- La administración previa o simultanea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.

- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5- HT3 ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Poblaciones especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Skudexa. En los estudios clínicos incluidos
en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Skudexa durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno
La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

riesgo de aborto y de malformación cardiaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Tramadol
Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado en el embarazo.

Lactancia
No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Skudexa en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno
Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tramadol
Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana. Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad
Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Vía de administración: oral
Disolver el total del contenido de cada sachet en un vaso de agua; agitar/remover bien para ayudar a disolver. La solución preparada es incolora, opalescente. La solución obtenida debe tomarse inmediatamente tras su reconstitución.

La administración concomitante con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver sección 5.2), por lo que para un efecto más rápido Skudexa debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis recomendada es de un sachet (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloruro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres sachets al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloruro y 75 mg de dexketoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:
En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un sachet. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 sachets (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloruro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 sachets, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 sachets de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.
No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 sachets de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤59 ml/ min).

Condición de venta: No reportada en el Formulario

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
- Ficha técnica allegada mediante radicado 20211160003

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que a la luz del estado del arte y en el en marco de la crisis de opioides, no se encuentra una justificación suficiente para la utilización en asociación de un analgésico opioide con un antiinflamatorio,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

máxime cuando el uso propuesto es a corto plazo, donde no hay un problema de adherencia que justifique la asociacion y sí se dificulta la titulación del opioide y favorece los eventos adversos y los problemas de farmacodependencia. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado que allega información que desvirtue el presente concepto.

3.1.5.4 CABAZITAXEL 60 MG/ 3 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20207930
Radicado : 20211154577
Fecha : 05/08/2021
Interesado : AL PHARMA S.A.S.

Composición:
Cada 3 mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel 60mg

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones

Es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

Contraindicaciones y advertencias

No utilizarse en pacientes con:
Recuento de neutrófilos ≤ 1500 /mm3.
Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula.
No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático. (Bilirrubina ≥ 1 x Límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT ≥ 1,5 x LSN).
Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban cabazitaxel. No administrar cabazitaxel si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/ mm3.
Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar cabazitaxel inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Supresión de la médula ósea: puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada
como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.

Neutropenia
Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de cabazitaxel. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

La neutropenia es el evento adverso más común de cabazitaxel. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos ≤1500/mm3.

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo, G-CSF), la dosis de cabazitaxel debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel >1500/mm3.

Reacciones de hipersensibilidad
Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/perfusión.
Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos
después del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/perfusión de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con cabazitaxel.

Síntomas gastrointestinales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥3. Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Anemia
Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal
Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios
Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios
Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas
Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de póintes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada
Es más probable que los pacientes ≥65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Insuficiencia hepática
Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron tratados con cabazitaxel 25 mg/m2 una vez cada tres semanas en un estudio de fase III controlado, abierto y aleatorizado.
Los pacientes recibieron una duración media de 6 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron con mayor frecuencia (≥ 5%) en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), diarrea (6,2%).
La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en 68 pacientes (18,3%) que recibieron cabazitaxel. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de cabazitaxel fueron neutropenia.

Lista tabulada de reacciones adversas
Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y sistemas MedDRA y su frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

intensidad de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con CTCAE 4.0 (grado ≥ 3 = G≥3).

Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); raro (≥ 1/10000 a <1/1000); muy raro (<1/10 000); no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 - Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en el estudio TROPIC (n = 371)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversas	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy común	Común	
Infecciones e insfestaciones	Shock Séptico		4 (1.1)	4 (1.1)
	Sepsis		4 (1.1)	4 (1.1)
	Celulitis		6 (1.6)	2 (0.5)
	Infecciones del tracto urinario		27 (7.3)	4 (1.1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2.7)	1 (0.3)
	Infección del tracto respiratorio superior		10 (2.7)	0
	Herpes Zoster		5 (1.3)	0
	Candidiasis		4 (1.1)	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia[a*]	347 (93.5)		303 (81.7)
	Anemia[a]	361 (97.3)		39 (10.5)
	Leucopenia[a]	355 (95.7)		253 (68.2)
	Tromocitopenia[a]	176 (47.4)		15 (4)
	Neutropenia Febril		28 (7.5)	28 (7.5)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		5 (1.3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales	Anorexia	59 (15.9)		3 (0.8)
	Deshidratación		18 (4.9)	8 (2.2)
	Hiperglucemia		4 (1.1)	3 (0.8)
	Hipopotasemia		4 (1.1)	2 (0.5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1.3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11.1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8.1)	2 (0.5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5.4)	1 (0.3)
	Mareo		30 (8.1)	0
	Dolor de cabeza		28 (7.5)	0
	Parestesia		17 (4.6)	0
	Letargia		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hipoestesia		5 (1.3)	0
	Ciática		4 (1.1)	1 (0.3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1.3)	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Lagrimeo aumentado		5 (1.3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1.3)	0
	Vértigo		5 (1.3)	0
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		4 (1.1)	2 (0.5)
	Taquicardia		6 (1.6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5.4)	2 (0.5)
	Vena profunda trombosis		8 (2.2)	7 (1.9)
	Hipertensión		6 (1.6)	1 (0.3)
	Hipotensión ortostática		5 (1.3)	1 (0.3)
	Sofocos		5 (1.3)	0
	Enrojecimiento		4 (1.1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11.9)		5 (1.3)
	Tos	40 (10.8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3.5)	0
	Neumonía		9 (2.4)	6 (1.6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46.6)		23 (6.2)
	Nauseas	127 (34.2)		7 (1.9)
	Vómitos	84 (22.6)		7 (1.9)
	Estreñimiento	76 (20.5)		4 (1.1)
	Dolor abdominal	43 (11.6)		7 (1.9)
	Dispepsia		25 (6.7)	0
	Dolor abdominal bajo		20 (5.4)	0
	Hemorroides		14 (3.8)	0
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico		12 (3.2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2.2)	2 (0.5)
	Boca seca		8 (2.2)	1 (0.3)
	Distensión abdominal		5 (1.3)	1 (0.3)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Piel seca		9 (2.4)	0
	Eritema		5 (1.3.)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16.2)		14 (3.8)
	Artralgia	39 (10.5)		4 (1.1)
	Dolor en extremidades		30 (8.1)	6 (1.6)
	Espasmos musculares		27 (7.3)	0
	Mialgia		14 (3.8)	1 (0.3)
	Dolor de pecho musculoesquelético		11 (3)	1 (0.3)
	Dolor de costado		7 (1.9)	3 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal agudo		8 (2.2)	6 (1.6)
	Fallo renal		7 (1.9)	6 (1.6)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Disuria		25 (6.7)	0
	Cólico renal		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hematuria	62 (16.7)		7 (1.9)
	Pollaquiuria		13 (3.5)	1 (0.3)
	Hidronefrosis		9 (2.4)	3 (0.8)
	Retención urinaria		9 (2.4)	3 (0.8)
	Incontinencia urinaria		9 (2.4)	0
	Obstrucción ureteral		7 (1.9)	5 (1.3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1.9)	5 (1.3)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	136 (36.7)		18 (4.9)
	Astenia	76 (20.5)		17 (4.6)
	Pirexia	45 (12.1)		4 (1.1)
	Edema periférico		34 (9.2)	2 (0.5)
	Inflamación mucosal		22 (5.9)	1 (0.3)
	Dolor		20 (5.4)	4 (1.1)
	Dolor de pecho		9 (2.4)	2 (0.5)
	Edema		7 (1.9)	1 (0.3)
	Escalofríos		6 (1.6)	0
	Malestar		5 (1.3)	0
Investigaciones	Disminución de peso		32 (8.6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1.1)	0
	Transaminasas aumentado		4 (1.1)	0

[a] Basado en valores de laboratorio.
˙ Ver la sección detallada a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y eventos clínicos asociados
La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 según los datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de reacciones adversas de neutropenia clínica de grado ≥ 3 y neutropenia febril fue del 21,3% y del 7,5%, respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más común que provocó la suspensión del medicamento (2,4%).
Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultaron en un desenlace fatal.
Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos cardíacos y arritmias.
Todos los eventos de grado entre los trastornos cardíacos fueron más comunes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían arritmias cardíacas de grado ≥ 3. La incidencia de taquicardia con cabazitaxel fue del 1,6%, ninguno de los cuales fue de Grado ≥ 3. La incidencia de fibrilación auricular fue del 1,1% en el grupo de cabazitaxel.
Los eventos de insuficiencia cardíaca fueron más comunes con cabazitaxel, y el término del evento se informó para 2 pacientes (0,5%). 1 paciente del grupo de cabazitaxel murió de insuficiencia cardíaca. Se notificó fibrilación ventricular mortal en 1 paciente (0,3%) y paro cardíaco en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado relacionado por el investigador.

Hematuria
La frecuencia de hematuria en todos los grados fue del 20,8% a 25 mg/m2 en el estudio EFC11785.
En casi dos tercios de los casos se identificaron causas confusas como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o anticoagulación / AINE / aspirina.

Otras anomalías de laboratorio
La incidencia de anemia de grado ≥ 3, aumento de AST, ALT y bilirrubina según las anomalías de laboratorio fue del 10,5%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Desórdenes gastrointestinales
Se han observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se han notificado hemorragia y perforación gastrointestinal, íleo y obstrucción intestinal.

Desórdenes respiratorios
Se han notificado casos de neumonía intersticial / neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortales, con una frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos renales y urinarios.
La cistitis debida al fenómeno de recuerdo de la radiación, incluida la cistitis hemorrágica, se informó con poca frecuencia.

Otras poblaciones especiales

Población vieja
Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel en el estudio de cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 70 pacientes mayores de 75 años.
Las siguientes reacciones adversas notificadas a tasas ≥ 5% más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes fueron fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareos (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes; neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%).

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m2 en el estudio de cáncer de próstata EFC 11785,420 pacientes tenían 65 años o más. Las reacciones adversas notificadas a tasas de al menos un 5% más altas en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes tenían diarrea (42,9% frente a 32,6%), fatiga (30,2% frente a 19,4%), astenia (22,4% frente a 13,1%), estreñimiento (20,2% frente a 12,6%), neutropenia (12,9% frente a 6,3%), neutropenia febril (11,2% frente a 4,6%) y disnea (9,5% frente a 4,6%).3,4%).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel.
Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios in vitro han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%).

Inhibidores del CYP3A
La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.
La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún
efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

Inductores del CYP3A
La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.
Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1
In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas
La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada
En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores (57 de 65 a 75 y 13 pacientes de más de 75 años), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y efectividad de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática
Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.
En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m2, respectivamente.
En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal
Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m^2.

Vía de administración: Intravenosa (I.V).

Dosificación y grupo etario

El uso de cabazitaxel debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

Premedicación
El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La dosis recomendada de Cabazitaxel es 25 mg/m2 administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis
Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabla 1 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones Adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm^3, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm^3, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m2, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m2 o la interrupción de cabazitaxel. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m2 son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o aspartato aminotransferasa (AST) >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m2. La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤ 3,0 x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m2. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m2. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR)< 15 mL/min/1,73 m2) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada
No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años.

Uso concomitante de medicamentos
Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para Prescribir para uso exclusivo de un médico registrado o de un Hospital o Laboratorio CABAXITAL® Cabazitaxel 60 mg / 3 mL Concentrado para solución para perfusión Versión 1, allegado mediante radicado No. 20211154577

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar nueva forma farmacéutica y nueva concentración con la siguiente información:

Composición:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Cada 3 mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel 60mg

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones

Es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

Contraindicaciones

No utilizarse en pacientes con:
Recuento de neutrófilos ≤ 1500 /mm3.
Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula.
No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático. (Bilirrubina ≥ 1 x Límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT ≥ 1,5 x LSN).
Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban cabazitaxel. No administrar cabazitaxel si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/ mm3.
Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar cabazitaxel inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones y advertencias

Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2 para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Supresión de la médula ósea: puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.

Neutropenia
Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de cabazitaxel. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

La neutropenia es el evento adverso más común de cabazitaxel. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos ≤1500/mm3.

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo, G-CSF), la dosis de cabazitaxel debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel >1500/mm3.

Reacciones de hipersensibilidad
Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/perfusión.
Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión de cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/perfusión de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con cabazitaxel.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Síntomas gastrointestinales
En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥3. Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Anemia
Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal
Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos urinarios
Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.
Trastornos respiratorios
Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.
Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas
Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de póintes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada
Es más probable que los pacientes ≥65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Insuficiencia hepática
Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron tratados con cabazitaxel 25 mg/m2 una vez cada tres semanas en un estudio de fase III controlado, abierto y aleatorizado.
Los pacientes recibieron una duración media de 6 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron con mayor

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

frecuencia (≥ 5%) en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), diarrea (6,2%).
La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en 68 pacientes (18,3%) que recibieron cabazitaxel. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de cabazitaxel fueron neutropenia.

Lista tabulada de reacciones adversas
Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2 de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y sistemas MedDRA y su frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con CTCAE 4.0 (grado ≥ 3 = G≥3).

Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); raro (≥ 1/10000 a <1/1000); muy raro (<1/10 000); no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 - Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en
combinación con prednisona o prednisolona en el estudio TROPIC (n = 371)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversas	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy común	Común	
Infecciones e insfestaciones	Shock Séptico		4 (1.1)	4 (1.1)
	Sepsis		4 (1.1)	4 (1.1)
	Celulitis		6 (1.6)	2 (0.5)
	Infecciones del tracto urinario		27 (7.3)	4 (1.1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2.7)	1 (0.3)
	Infección del tracto respiratorio superior		10 (2.7)	0
	Herpes Zoster		5 (1.3)	0
	Candidiasis		4 (1.1)	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia[a*]	347 (93.5)		303 (81.7)
	Anemia[a]	361 (97.3)		39 (10.5)
	Leucopenia[a]	355 (95.7)		253 (68.2)
	Tromocitopenia[a]	176 (47.4)		15 (4)
	Neutropenia Febril		28 (7.5)	28 (7.5)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		5 (1.3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales	Anorexia	59 (15.9)		3 (0.8)
	Deshidratación		18 (4.9)	8 (2.2)
	Hiperglucemia		4 (1.1)	3 (0.8)
	Hipopotasemia		4 (1.1)	2 (0.5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1.3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11.1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8.1)	2 (0.5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5.4)	1 (0.3)
	Mareo		30 (8.1)	0
	Dolor de cabeza		28 (7.5)	0
	Parestesia		17 (4.6)	0
	Letargia		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hipoestesia		5 (1.3)	0
	Ciática		4 (1.1)	1 (0.3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1.3)	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Lagrimeo aumentado		5 (1.3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1.3)	0
	Vértigo		5 (1.3)	0
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		4 (1.1)	2 (0.5)
	Taquicardia		6 (1.6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5.4)	2 (0.5)
	Vena profunda trombosis		8 (2.2)	7 (1.9)
	Hipertensión		6 (1.6)	1 (0.3)
	Hipotensión ortostática		5 (1.3)	1 (0.3)
	Sofocos		5 (1.3)	0
	Enrojecimiento		4 (1.1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11.9)		5 (1.3)
	Tos	40 (10.8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3.5)	0
	Neumonía		9 (2.4)	6 (1.6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46.6)		23 (6.2)
	Nauseas	127 (34.2)		7 (1.9)
	Vómitos	84 (22.6)		7 (1.9)
	Estreñimiento	76 (20.5)		4 (1.1)
	Dolor abdominal	43 (11.6)		7 (1.9)
	Dispepsia		25 (6.7)	0
	Dolor abdominal bajo		20 (5.4)	0
	Hemorroides		14 (3.8)	0
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico		12 (3.2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2.2)	2 (0.5)
	Boca seca		8 (2.2)	1 (0.3)
	Distensión abdominal		5 (1.3)	1 (0.3)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Piel seca		9 (2.4)	0
	Eritema		5 (1.3.)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16.2)		14 (3.8)
	Artralgia	39 (10.5)		4 (1.1)
	Dolor en extremidades		30 (8.1)	6 (1.6)
	Espasmos musculares		27 (7.3)	0
	Mialgia		14 (3.8)	1 (0.3)
	Dolor de pecho musculoesquelético		11 (3)	1 (0.3)
	Dolor de costado		7 (1.9)	3 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal agudo		8 (2.2)	6 (1.6)
	Fallo renal		7 (1.9)	6 (1.6)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Disuria		25 (6.7)	0
	Cólico renal		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hematuria	62 (16.7)		7 (1.9)
	Pollaquiuria		13 (3.5)	1 (0.3)
	Hidronefrosis		9 (2.4)	3 (0.8)
	Retención urinaria		9 (2.4)	3 (0.8)
	Incontinencia urinaria		9 (2.4)	0
	Obstrucción ureteral		7 (1.9)	5 (1.3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1.9)	5 (1.3)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	136 (36.7)		18 (4.9)
	Astenia	76 (20.5)		17 (4.6)
	Pirexia	45 (12.1)		4 (1.1)
	Edema periférico		34 (9.2)	2 (0.5)
	Inflamación mucosal		22 (5.9)	1 (0.3)
	Dolor		20 (5.4)	4 (1.1)
	Dolor de pecho		9 (2.4)	2 (0.5)
	Edema		7 (1.9)	1 (0.3)
	Escalofríos		6 (1.6)	0
	Malestar		5 (1.3)	0
Investigaciones	Disminución de peso		32 (8.6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1.1)	0
	Transaminasas aumentado		4 (1.1)	0

[a] Basado en valores de laboratorio.
˙ Ver la sección detallada a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y eventos clínicos asociados
La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 según los datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de reacciones adversas de neutropenia clínica de grado ≥ 3 y neutropenia febril fue del 21,3% y del 7,5%, respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más común que provocó la suspensión del medicamento (2,4%). Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultaron en un desenlace fatal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.
Trastornos cardíacos y arritmias.
Todos los eventos de grado entre los trastornos cardíacos fueron más comunes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían arritmias cardíacas de grado ≥ 3. La incidencia de taquicardia con cabazitaxel fue del 1,6%, ninguno de los cuales fue de Grado ≥ 3. La incidencia de fibrilación auricular fue del 1,1% en el grupo de cabazitaxel.
Los eventos de insuficiencia cardíaca fueron más comunes con cabazitaxel, y el término del evento se informó para 2 pacientes (0,5%). 1 paciente del grupo de cabazitaxel murió de insuficiencia cardíaca. Se notificó fibrilación ventricular mortal en 1 paciente (0,3%) y paro cardíaco en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado relacionado por el investigador.

Hematuria
La frecuencia de hematuria en todos los grados fue del 20,8% a 25 mg/m2 en el estudio EFC11785.
En casi dos tercios de los casos se identificaron causas confusas como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o anticoagulación / AINE / aspirina.

Otras anomalías de laboratorio
La incidencia de anemia de grado ≥ 3, aumento de AST, ALT y bilirrubina según las anomalías de laboratorio fue del 10,5%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Desórdenes gastrointestinales
Se han observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se han notificado hemorragia y perforación gastrointestinal, íleo y obstrucción intestinal.

Desórdenes respiratorios
Se han notificado casos de neumonía intersticial / neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortales, con una frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos renales y urinarios.
La cistitis debida al fenómeno de recuerdo de la radiación, incluida la cistitis hemorrágica, se informó con poca frecuencia.

Otras poblaciones especiales

Población vieja
Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel en el estudio de cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 70 pacientes mayores de 75 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las siguientes reacciones adversas notificadas a tasas ≥ 5% más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes fueron fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareos (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.
La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes más jóvenes; neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%).

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m2 en el estudio de cáncer de próstata EFC 11785,420 pacientes tenían 65 años o más. Las reacciones adversas notificadas a tasas de al menos un 5% más altas en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes tenían diarrea (42,9% frente a 32,6%), fatiga (30,2% frente a 19,4%), astenia (22,4% frente a 13,1%), estreñimiento (20,2% frente a 12,6%), neutropenia (12,9% frente a 6,3%), neutropenia febril (11,2% frente a 4,6%) y disnea (9,5% frente a 4,6%).3,4%).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel.
Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios in vitro han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%).

Inhibidores del CYP3A
La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.
La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inductores del CYP3A
La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1
In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas
La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada
En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores (57 de 65 a 75 y 13 pacientes de más de 75 años), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y efectividad de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática
Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.
En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m2, respectivamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.
De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal
Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m^2.

Vía de administración: Intravenosa (I.V).

Dosificación y grupo etario

El uso de cabazitaxel debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

Premedicación
El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- **Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),**
- **Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y**
- **Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología
La dosis recomendada de Cabazitaxel es 25 mg/m2 administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis
Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabla 1 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones Adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm^3, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm^3, a continuación reducir la
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m2, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m2 o la interrupción de cabazitaxel. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m2 son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o aspartato aminotransferasa (AST) >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

cabazitaxel a 20 mg/m2. La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤ 3,0 x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m2. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m2. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.
No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR)< 15 mL/min/1,73 m2) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada
No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años.

Uso concomitante de medicamentos
Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica 6.0.0.0.N10

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.1.5.5 TIVICAY 5MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20208612
Radicado : 20211161275
Fecha : 12/08/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada tableta dispersable contiene dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 5mg

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Indicaciones

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños de al menos 4 semanas de edad

Contraindicaciones

TIVICAY no debe administrarse de forma simultánea con medicamentos con ventanas terapéuticas
estrechas, que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero no limitado a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Reacciones por hipersensibilidad
Se han informado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, y estaban caracterizadas por erupciones, síntomas generales y, algunas veces, disfunciones de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Interrumpa TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción severa o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe monitorearse y la terapia apropiada debe iniciarse. La demora en la detención del tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente letal.

- Síndrome de reconstitución inmune

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al iniciar una terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, se han observado dichas reacciones dentro de las primeras semanas o meses después de iniciar una ART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacteriales generalizadas y/o focales y neumonía por Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y el tratamiento iniciado cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) en el ambiente de la reconstitución inmunológica. Sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con coinfección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar una diligencia particular al inicio o el mantenimiento de una terapia eficaz contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar una terapia con base en dolutegravir en los pacientes coinfectados con hepatitis B (consulte Reacciones adversas).

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban TIVICAY o alguna otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estricta observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

- Transmisión de infecciones

Aun cuando se ha comprobado que la supresión viral eficaz con una terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacción farmacológica

Se debe tener precaución al coadministrar medicamentos (recetados y no recetados) que pudieran cambiar la exposición de TIVICAY o medicamentos que pudieran tener su exposición cambiada por TIVICAY (consulte Contraindicaciones e Interacciones).

La dosis recomendada en adultos de TIVICAY debe proporcionarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina (sin inhibidores de proteasa mejorados), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierva

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

de San Juan (consulte Interacciones). En pacientes pediátricos, la dosis con base en el peso una vez al día debe administrarse dos veces al día.

TIVICAY no debe coadministrarse con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (consulte Interacciones).

Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro o, alternativamente, que sea administrado con alimentos (consulte Interacciones).

TIVICAY aumentó las concentraciones de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (consulte Interacciones).

Reacciones adversas

Datos de los estudios clínicos
Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos de la Fase IIb y la Fase III se enumeran a continuación por cada clase de sistemas y órganos de MedDRA y por la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 y <1/10), poco comunes (≥1/1,000 y <1/100), raras (≥1/10,000 y <1/1,000) y muy raras (<1/10,000), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (*consulte Advertencias y Precauciones*)
	Poco común	Síndrome de reconstitución inmune (*consulte Advertencias y Precauciones*)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
	Común	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Común	Ansiedad
	Poco común	Ideas suicidas*, intento de suicidio* *especialmente en pacientes con un antecedente previamente existente de depresión o enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Muy común	Diarrea
	Común	Vómito
	Común	Flatulencia
	Común	Dolor abdominal superior
	Común	Dolor abdominal
	Común	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Común	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

El perfil de seguridad era similar entre las poblaciones de pacientes sin tratamiento previo, con experiencia con el tratamiento (y sin tratamiento previo con integrasas) y resistentes a las integrasas.

Cambios en análisis químicos de laboratorio

Ocurrieron aumentos en la creatinina sérica dentro de la primera semana del tratamiento con TIVICAY y estos permanecieron estables durante 48 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 µmol/L (rango: desde -53 µmol/L hasta 54.8 µmol/L) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos en la creatinina fueron comparables mediante los NRTI de base, y fueron similares en los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

pacientes con experiencia con el tratamiento. Estos cambios no son considerados como clínicamente relevantes debido a que estos no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (consulte Farmacodinamia – Efectos en la función renal).

Se observaron pequeños aumentos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos con dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no son considerados clínicamente relevantes debido a que estos reflejan una competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1) (consulte Farmacocinética – Metabolismo).

También se han reportado elevaciones asintomáticas de creatina fosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio con la terapia con dolutegravir.

Población pediátrica

Con base en los datos de los estudios P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en curso en 172 lactantes, niños y adolescentes (de al menos 4 semanas y hasta menos de 18 años de edad, y con un peso de al menos 3 kg) que recibieron las dosis recomendadas ya sea de las tabletas recubiertas o de las tabletas dispersables una vez al día, no existen tipos adicionales de reacciones adversas más allá de aquellas observadas en la población adulta.

Coinfección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se les permitió a los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C inscribirse siempre y cuando las pruebas de la química hepática basal no excedieran 5 veces el límite superior del normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en los pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar a aquel observado en los pacientes sin coinfección con hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con coinfección con hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con coinfección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY, particularmente en aquellos cuya terapia contra la hepatitis B fue retirada (consulte Advertencias y Precauciones).

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 4. Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Trastornos hepatobiliares	Raro	Insuficiencia hepática aguda *
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia
Investigaciones	Poco común	Aumento de peso

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

* Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un esquema que contenía dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos es poco clara.

Interacciones

Efecto de dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró inhibición directa o débil (IC50>50 µM) de las enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, los inhibidores de transcriptasa y proteasa inversos, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opiáceos, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacciones farmacológicas, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contengan norelgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renales 2 (OCT2) (IC50 = 1.93 µM), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE) 1 (IC50 = 6.34 µM) y MATE2-K (IC50= 24.8 µM). Debido a la exposición in vivo de dolutegravir, este tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los cuales la excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC50 = 2.12 µM) y a OAT3 (IC50 = 1.97 µM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y paraaminohipurato y, por lo tanto, tiene una baja propensión a causar interacciones medicamentosas mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de otros agentes en la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen a esas enzimas o transportadores pueden disminuir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

teóricamente la concentración de dolutegravir en el plasma y reducir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La coadministración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración de dolutegravir en el plasma (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido de transporte de aniones orgánicos humano (OATP)1B1, OATP1B3 o OCT1 y, por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulan a estos transportadores afecten la concentración de dolutegravir en el plasma.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir redujeron cada uno las concentraciones plasmáticas de dolutegravir significativamente, y requieren un ajuste de la dosis de TIVICAY a la dosis recomendada dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado mediante la coadministración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir al coadministrarse con etravirina y ya sea con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir pero no requiere un ajuste de la dosificación de TIVICAY (consulte la Tabla 2). Un estudio de interacciones medicamentosas con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento significativo clínicamente en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol no tuvieron un efecto o tuvieron un efecto mínimo en la farmacocinética de dolutegravir y, por lo tanto, no se requiere un ajuste en la dosis de TIVICAY al coadministrarse con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 2. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacciones farmacológicas o en las interacciones pronosticadas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de la eficacia.

Tabla 2 Interacciones farmacológicas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales para HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71% Cmáx ↓ 52% Cτ ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. *TIVICAY* no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmáx ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{mix} ↓ 12% Cτ ↓ 36%	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	DRV ↔ RTV ↔	
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57% $C_{máx}$ ↓ 39% C_{τ} ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con efavirenz. Las combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapina	Dolutegravir↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con nevirapina. Las combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 91% $C_{máx}$ ↑ 50% C_{τ} ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 62% $C_{máx}$ ↑ 34% C_{τ} ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentaron la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 59% $C_{máx}$ ↓ 47% C_{τ} ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyeron las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con tipranavir/ritonavir. Las combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir deben utilizarse cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% $C_{máx}$ ↓ 24% C_{τ} ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero con base en los datos limitados, no resultaron en una disminución de la eficacia en los estudios de la Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI. Las combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir deben ser usadas cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inhibidor de CYP3A4, con base en los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% $C_{máx}$ ↔ C_{τ} ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% $C_{máx}$ ↓ 11% C_{τ} ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↔ $C_{máx}$ ↓3% C_{τ} ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{máx}$ ↑ 9% C_{τ} ↑ 19 %	Tenofovir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración de dofetilida o pilsicainida en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad potencialmente letal causada por la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento en la concentración de fampridina en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% $C_{máx}$ ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	Carbamazepina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con carbamazepina. Se deben usar alternativas a carbamazepina cuando sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar al de carbamazepina. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con estos inductores metabólicos. Las combinaciones alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos deben ser usadas cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución significativa clínicamente en dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 74% $C_{máx}$ ↓ 72% C24 ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. Se recomienda que *TIVICAY* sea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% $C_{máx}$ ↓ 37% C24 ↓ 39%	Se recomienda que *TIVICAY* sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio. Si se administra con alimentos, *TIVICAY* puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de calcio.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% $C_{máx}$ ↓ 57% C24 ↓ 56%	Se recomienda que *TIVICAY* sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro. Si se administra con alimentos, *TIVICAY* puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de hierro.
Metformina	Metformina↑ Al coadministrarse con *TIVICAY* tabletas recubiertas de 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% $C_{máx}$ ↑ 66% Al coadministrarse con *TIVICAY* tabletas recubiertas de 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % $C_{máx}$ ↑ 111%	La coadministración de *TIVICAY* aumentó la concentración de metformina en el plasma. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54% $C_{máx}$ ↓ 43% C_{τ} ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con rifampicina. Se deben usar alternativas a rifampicina cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{máx}$ ↓ 1% C_{τ} ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% $C_{máx}$ ↓ 11% C_{τ} ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones de etinilestradiol y norelgestromina en el plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con *TIVICAY*.
Metadona	Efecto de dolutegravir:	Dolutegravir no cambió las concentraciones de metadona en el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Metadona ↔ AUC ↓ 2% Cmix ↔ 0% Cτ ↓ 1%	plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste en la dosis de metadona al coadministrarse con *TIVICAY*.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmix ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. Dolutegravir no cambió la concentración de daclatasvir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin un cambio significativo; AUC = área debajo de la curva de concentración contra el tiempo; Cmáx = concentración máxima observada, Cτ =concentración al final del intervalo de dosificación

Poblaciones Especiales

Fertilidad
No existen datos sobre los efectos de TIVICAY en la fertilidad masculina o femenina humana. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir en la fertilidad masculina o femenina (consulte Información preclínica).

Embarazo
TIVICAY debe ser usado durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con potencial reproductivo (WOCBP) deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes del inicio del uso de TIVICAY. Si existen planes de quedarse embarazada o si se ha confirmado un embarazo dentro del primer trimestre mientras está tomando TIVICAY, deben discutirse con el paciente los riesgos y beneficios de continuar usando TIVICAY contra cambiar a otro esquema antirretroviral. Los factores para considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de resultados de nacimientos en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Siete casos de malformaciones del tubo neural fueron reportados en 3,591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, en comparación con 21 casos en 19,361

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

partos (0.11%) de madres que tomaban regímenes que no contenían dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia del predominio de 0.09%; CI de 95% de -0.03, 0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos de entre 4,448 partos (0.04%) de madres que comenzaron a tomar dolutegravir durante el embarazo tuvo malformación del tubo neural, en comparación con cinco de 6,748 partos (0.07%) de madres que comenzaron a tomar regímenes que no contenían dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de malformaciones del tubo neural en la población general oscila desde 0.5-1 caso por cada 1,000 nacidos vivos. Debido a que la mayoría de malformaciones del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual) este riego potencial sería de preocupación para las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha a partir de otras fuentes, incluyendo el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1,000 resultados de la exposición en el segundo y tercer trimestres en mujeres embarazadas no indican evidencia de un aumento en el riesgo de resultados adversos del nacimiento.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. Se ha demostrado que dolutegravir cruza la placenta en los animales (consulte Información preclínica).

El uso de TIVICAY durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600 mujeres (a julio de 2019). Los datos en humanos disponibles del APR no muestran un mayor riesgo de defectos congénitos mayores para dolutegravir en comparación con la tasa de referencia (ver Estudios clínicos).

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que cuando sea posible, las mujeres infectadas con HIV no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión de HIV. En ambientes en que no sea factible la alimentación mediante fórmula, se deben seguir las guías locales oficiales sobre lactancia y tratamiento al considerar la lactancia durante una terapia antirretroviral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se espera que dolutegravir sea secretado en la leche humana con base en los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología
Un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV debe iniciar la terapia con TIVICAY.

TIVICAY está disponible como tabletas dispersables para pacientes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg, o pacientes para los cuales las tabletas recubiertas no sean apropiadas. TIVICAY está disponible como tabletas recubiertas para pacientes de al menos 6 años de edad y con un peso de al menos 14 kg. La biodisponibilidad de las tabletas dispersables y las tabletas recubiertas no es comparable y, por lo tanto, estas no deben utilizarse como reemplazos directos (consulte Farmacocinética). Por ejemplo, la dosis recomendada en adultos para las tabletas dispersables es 30 mg contra 50 mg para las tabletas recubiertas. Los pacientes que cambien entre las tabletas dispersables y las recubiertas deben seguir las recomendaciones de administración que sean específicas para la formulación.

TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas dispersables pueden tragarse enteras con agua para beber o dispersas en agua para beber. Al dispersarse, la cantidad de agua dependerá del número de tabletas recetadas. La tableta o tabletas deben dispersarse por completo antes de tragarse (consulte Instrucciones de uso). No mastique, corte o triture las tabletas.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o con sospecha clínica)

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg dos veces al día. La decisión de usar dolutegravir para dichos pacientes debe tomarse de forma informada mediante el patrón de resistencia a la integrasa (consulte Estudios clínicos).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables se determina de acuerdo con el peso y la edad y se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis de las tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 años de edad y con un peso de al menos 3 kg

Peso corporal (kg)	**Dosis**
De 3 hasta menos de 6	5 mg una vez al día (Tomados como una tableta dispersable de 5 mg)
De 6 hasta menos de 10 < 6 meses ≥ 6 meses	 10 mg una vez al día (Tomados como dos tabletas dispersables de 5 mg) 15 mg una vez al día (Tomados como tres tabletas dispersables de 5 mg)
De 10 hasta menos de 14	20 mg una vez al día (Tomados como cuatro tabletas dispersables de 5 mg)
De 14 hasta menos de 20	25 mg una vez al día (Tomados como cinco tabletas dispersables de 5 mg)
20 o más	30 mg una vez al día (Tomados como seis tabletas dispersables de 5 mg)

Si traga las tabletas dispesables enteras con agua, no tome más de una tableta al mismo tiempo para reducir el riesgo de asfixia. No se dispone de suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia para recomendar una dosis de dolutegravir tabletas dispersables en niños de menos de 4 semanas de edad o con un peso de menos de 3 kg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa

No existen suficientes datos para recomendar una dosis para dolutegravir tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes resistentes a los inhibidores de la integrasa.

Adultos mayores

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de TIVICAY en pacientes de 65 años de edad y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) < 30 mL /min, que no estén en diálisis). Existen datos disponibles limitados sobre los sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población (consulte Farmacocinética — Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C) (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211161275
- Información para Prescribir Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211161275
- Plan de Gestión del Riesgo Versión 7.0 allegado mediante radicado No. 20211161275

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica, nueva concentración y ampliación del grupo etario a partir de 4 semanas de edad para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:
Cada tableta dispersable contiene dolutegravir sódico equivalente a dolutegravir 5mg

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Indicaciones

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños de al menos 4 semanas de edad

Contraindicaciones

TIVICAY no debe administrarse de forma simultánea con medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas, que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero no limitado a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Reacciones por hipersensibilidad
Se han informado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, y estaban caracterizadas por erupciones, síntomas generales y, algunas veces, disfunciones de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Interrumpa TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción severa o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe monitorearse y la terapia apropiada debe iniciarse. La demora en la detención del tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente letal.

- **Síndrome de reconstitución inmune**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al iniciar una terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, se han observado dichas reacciones dentro de las primeras semanas o meses después de iniciar una ART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacteriales generalizadas y/o focales y neumonía por Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y el tratamiento iniciado cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) en el ambiente de la reconstitución inmunológica. Sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con coinfección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar una diligencia particular al inicio o el mantenimiento de una terapia eficaz contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar una terapia con base en dolutegravir en los pacientes coinfectados con hepatitis B (consulte Reacciones adversas).

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciban TIVICAY o alguna otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estricta observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

- **Transmisión de infecciones**

Aun cuando se ha comprobado que la supresión viral eficaz con una terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

- **Interacción farmacológica**

Se debe tener precaución al coadministrar medicamentos (recetados y no recetados) que pudieran cambiar la exposición de TIVICAY o medicamentos que pudieran tener su exposición cambiada por TIVICAY (consulte Contraindicaciones e Interacciones).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La dosis recomendada en adultos de TIVICAY debe proporcionarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina (sin inhibidores de proteasa mejorados), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierva de San Juan (consulte Interacciones). En pacientes pediátricos, la dosis con base en el peso una vez al día debe administrarse dos veces al día.

TIVICAY no debe coadministrarse con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (consulte Interacciones).

Se recomienda que TIVICAY sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro o, alternativamente, que sea administrado con alimentos (consulte Interacciones).

TIVICAY aumentó las concentraciones de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (consulte Interacciones).

Reacciones adversas

Datos de los estudios clínicos
Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos de la Fase IIb y la Fase III se enumeran a continuación por cada clase de sistemas y órganos de MedDRA y por la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 y <1/10), poco comunes (≥1/1,000 y <1/100), raras (≥1/10,000 y <1/1,000) y muy raras (<1/10,000), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (*consulte Advertencias y Precauciones*)
	Poco común	Síndrome de reconstitución inmune (*consulte Advertencias y Precauciones*)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
	Común	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Común	Ansiedad
	Poco común	Ideas suicidas*, intento de suicidio* *especialmente en pacientes con un antecedente previamente existente de depresión o enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Muy común	Diarrea
	Común	Vómito
	Común	Flatulencia
	Común	Dolor abdominal superior
	Común	Dolor abdominal
	Común	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Común	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

El perfil de seguridad era similar entre las poblaciones de pacientes sin tratamiento previo, con experiencia con el tratamiento (y sin tratamiento previo con integrasas) y resistentes a las integrasas.

Cambios en análisis químicos de laboratorio

Ocurrieron aumentos en la creatinina sérica dentro de la primera semana del tratamiento con TIVICAY y estos permanecieron estables durante 48 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 µmol/L (rango: desde -53 µmol/L hasta 54.8 µmol/L) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos en la creatinina fueron comparables mediante los NRTI de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

base, y fueron similares en los pacientes con experiencia con el tratamiento. Estos cambios no son considerados como clínicamente relevantes debido a que estos no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (consulte Farmacodinamia – Efectos en la función renal).

Se observaron pequeños aumentos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos con dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no son considerados clínicamente relevantes debido a que estos reflejan una competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1) (consulte Farmacocinética – Metabolismo).

También se han reportado elevaciones asintomáticas de creatina fosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio con la terapia con dolutegravir.

Población pediátrica

Con base en los datos de los estudios P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en curso en 172 lactantes, niños y adolescentes (de al menos 4 semanas y hasta menos de 18 años de edad, y con un peso de al menos 3 kg) que recibieron las dosis recomendadas ya sea de las tabletas recubiertas o de las tabletas dispersables una vez al día, no existen tipos adicionales de reacciones adversas más allá de aquellas observadas en la población adulta.

Coinfección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se les permitió a los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C inscribirse siempre y cuando las pruebas de la química hepática basal no excedieran 5 veces el límite superior del normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en los pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar a aquel observado en los pacientes sin coinfección con hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con coinfección con hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con coinfección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY, particularmente en aquellos cuya terapia contra la hepatitis B fue retirada (consulte Advertencias y Precauciones).

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 4. Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos hepatobiliares	Raro	Insuficiencia hepática aguda *
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia
Investigaciones	Poco común	Aumento de peso

*** Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un esquema que contenía dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos es poco clara.**

Interacciones

Efecto de dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró inhibición directa o débil (IC50>50 µM) de las enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, los inhibidores de transcriptasa y proteasa inversos, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opiáceos, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacciones farmacológicas, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contengan norelgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renales 2 (OCT2) (IC50 = 1.93 µM), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE) 1 (IC50 = 6.34 µM) y MATE2-K (IC50= 24.8 µM). Debido a la exposición in vivo de dolutegravir, este tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los cuales la excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC50 = 2.12 µM) y a OAT3 (IC50 = 1.97 µM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

vivo de los sustratos de OAT tenofovir y paraaminohipurato y, por lo tanto, tiene una baja propensión a causar interacciones medicamentosas mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de otros agentes en la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen a esas enzimas o transportadores pueden disminuir teóricamente la concentración de dolutegravir en el plasma y reducir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La coadministración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración de dolutegravir en el plasma (consulte la Tabla 2).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido de transporte de aniones orgánicos humano (OATP)1B1, OATP1B3 o OCT1 y, por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulan a estos transportadores afecten la concentración de dolutegravir en el plasma.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir redujeron cada uno las concentraciones plasmáticas de dolutegravir significativamente, y requieren un ajuste de la dosis de TIVICAY a la dosis recomendada dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado mediante la coadministración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir al coadministrarse con etravirina y ya sea con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir pero no requiere un ajuste de la dosificación de TIVICAY (consulte la Tabla 2). Un estudio de interacciones medicamentosas con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento significativo clínicamente en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol no tuvieron un efecto o tuvieron un efecto mínimo en la farmacocinética de dolutegravir y, por lo tanto, no se requiere un ajuste en la dosis de TIVICAY al coadministrarse con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 2. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacciones farmacológicas o en las interacciones pronosticadas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de la eficacia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Tabla 2 Interacciones farmacológicas

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales para HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71% Cmáx ↓ 52% Cτ ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. *TIVICAY* no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% Cmáx ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% $C_{máx}$ ↓ 12% Cτ ↓ 36%	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	DRV ↔ RTV ↔	
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57% $C_{máx}$ ↓ 39% C_{τ} ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con efavirenz. Las combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapina	Dolutegravir↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con nevirapina. Las combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina deben utilizarse cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 91% $C_{máx}$ ↑ 50% C_{τ} ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 62% $C_{máx}$ ↑ 34% C_{τ} ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentaron la concentración de dolutegravir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 59% $C_{máx}$ ↓ 47% C_{τ} ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyeron las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con tipranavir/ritonavir. Las combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir deben utilizarse cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% $C_{máx}$ ↓ 24% C_{τ} ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero con base en los datos limitados, no resultaron en una disminución de la eficacia en los estudios de la Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI. Las combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir deben ser usadas cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inhibidor de CYP3A4, con base en los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% $C_{máx}$ ↔ C_{τ} ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% $C_{máx}$ ↓ 11% C_{τ} ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↔ $C_{máx}$ ↓3% C_{τ} ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{máx}$ ↑ 9% C_{τ} ↑ 19 %	Tenofovir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración de dofetilida o pilsicainida en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad potencialmente letal causada por la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento en la concentración de fampridina en el plasma mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% $C_{máx}$ ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	Carbamazepina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con carbamazepina. Se deben usar alternativas a carbamazepina cuando sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración de dolutegravir en el plasma debido a la inducción enzimática y esta no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar al de carbamazepina. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con estos inductores metabólicos. Las combinaciones alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos deben ser usadas cuando sea posible en los pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Aun cuando es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución significativa clínicamente en dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 74% $C_{máx}$ ↓ 72% C24 ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. Se recomienda que *TIVICAY* sea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

		administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% $C_{máx}$ ↓ 37% C24 ↓ 39%	Se recomienda que *TIVICAY* sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio. Si se administra con alimentos, *TIVICAY* puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de calcio.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% $C_{máx}$ ↓ 57% C24 ↓ 56%	Se recomienda que *TIVICAY* sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro. Si se administra con alimentos, *TIVICAY* puede ser tomado al mismo tiempo que los suplementos de hierro.
Metformina	Metformina↑ Al coadministrarse con *TIVICAY* tabletas recubiertas de 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% $C_{máx}$ ↑ 66% Al coadministrarse con *TIVICAY* tabletas recubiertas de 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % $C_{máx}$ ↑ 111%	La coadministración de *TIVICAY* aumentó la concentración de metformina en el plasma. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54% $C_{máx}$ ↓ 43% C_{τ} ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de *TIVICAY* debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con rifampicina. Se deben usar alternativas a rifampicina cuando sea posible en pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{máx}$ ↓ 1% C_{τ} ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% $C_{máx}$ ↓ 11% C_{τ} ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones de etinilestradiol y norelgestromina en el plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con *TIVICAY*.
Metadona	Efecto de dolutegravir:	Dolutegravir no cambió las concentraciones de metadona en el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Metadona ↔ AUC ↓ 2% Cmix ↔ 0% Cτ ↓ 1%	plasma en una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste en la dosis de metadona al coadministrarse con *TIVICAY*.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% Cmix ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. Dolutegravir no cambió la concentración de daclatasvir en el plasma. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin un cambio significativo; AUC = área debajo de la curva de concentración contra el tiempo; Cmáx = concentración máxima observada, Cτ =concentración al final del intervalo de dosificación

Poblaciones Especiales

Fertilidad
No existen datos sobre los efectos de TIVICAY en la fertilidad masculina o femenina humana. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir en la fertilidad masculina o femenina (consulte Información preclínica).

Embarazo
TIVICAY debe ser usado durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con potencial reproductivo (WOCBP) deben ser informadas sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural con dolutegravir y recibir asesoría sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Se recomienda que se realicen pruebas de embarazo antes del inicio del uso de TIVICAY. Si existen planes de quedarse embarazada o si se ha confirmado un embarazo dentro del primer trimestre mientras está tomando TIVICAY, deben discutirse con el paciente los riesgos y beneficios de continuar usando TIVICAY contra cambiar a otro esquema antirretroviral. Los factores para considerar deben incluir la viabilidad del cambio, la tolerabilidad, la capacidad para mantener la supresión viral, la edad gestacional real, el riesgo de transmisión al lactante y los datos disponibles sobre el riesgo potencial de malformaciones del tubo neural y otros resultados del embarazo para dolutegravir y medicamentos antirretrovirales alternativos.

En un estudio de vigilancia de resultados de nacimientos en Botswana, se identificó una tasa numéricamente más alta de malformaciones del tubo neural con la exposición a dolutegravir en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir en el momento de la concepción; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Siete casos de malformaciones del tubo neural

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

fueron reportados en 3,591 partos (0.19%) de madres que tomaban regímenes que contenían dolutegravir en el momento de la concepción, en comparación con 21 casos en 19,361 partos (0.11%) de madres que tomaban regímenes que no contenían dolutegravir en el momento de la concepción (Diferencia del predominio de 0.09%; CI de 95% de -0.03, 0.30).

En el mismo estudio, no se identificó un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural en mujeres que comenzaron la terapia con dolutegravir durante el embarazo. Dos de entre 4,448 partos (0.04%) de madres que comenzaron a tomar dolutegravir durante el embarazo tuvo malformación del tubo neural, en comparación con cinco de 6,748 partos (0.07%) de madres que comenzaron a tomar regímenes que no contenían dolutegravir durante el embarazo.

No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de malformaciones del tubo neural en la población general oscila desde 0.5-1 caso por cada 1,000 nacidos vivos. Debido a que la mayoría de malformaciones del tubo neural ocurren dentro de las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual) este riego potencial sería de preocupación para las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo.

Los datos analizados hasta la fecha a partir de otras fuentes, incluyendo el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, son insuficientes para abordar el riesgo de malformaciones del tubo neural con dolutegravir.

Más de 1,000 resultados de la exposición en el segundo y tercer trimestres en mujeres embarazadas no indican evidencia de un aumento en el riesgo de resultados adversos del nacimiento.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluyendo malformaciones del tubo neural. Se ha demostrado que dolutegravir cruza la placenta en los animales (consulte Información preclínica).

El uso de TIVICAY durante el embarazo se ha evaluado en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) en más de 600 mujeres (a julio de 2019). Los datos en humanos disponibles del APR no muestran un mayor riesgo de defectos congénitos mayores para dolutegravir en comparación con la tasa de referencia (ver Estudios clínicos).

Lactancia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los expertos en salud recomiendan que cuando sea posible, las mujeres infectadas con HIV no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión de HIV. En ambientes en que no sea factible la alimentación mediante fórmula, se deben seguir las guías locales oficiales sobre lactancia y tratamiento al considerar la lactancia durante una terapia antirretroviral.

Se espera que dolutegravir sea secretado en la leche humana con base en los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología
Un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV debe iniciar la terapia con TIVICAY.

TIVICAY está disponible como tabletas dispersables para pacientes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg, o pacientes para los cuales las tabletas recubiertas no sean apropiadas. TIVICAY está disponible como tabletas recubiertas para pacientes de al menos 6 años de edad y con un peso de al menos 14 kg. La biodisponibilidad de las tabletas dispersables y las tabletas recubiertas no es comparable y, por lo tanto, estas no deben utilizarse como reemplazos directos (consulte Farmacocinética). Por ejemplo, la dosis recomendada en adultos para las tabletas dispersables es 30 mg contra 50 mg para las tabletas recubiertas. Los pacientes que cambien entre las tabletas dispersables y las recubiertas deben seguir las recomendaciones de administración que sean específicas para la formulación.

TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas dispersables pueden tragarse enteras con agua para beber o dispersas en agua para beber. Al dispersarse, la cantidad de agua dependerá del número de tabletas recetadas. La tableta o tabletas deben dispersarse por completo antes de tragarse (consulte Instrucciones de uso). No mastique, corte o triture las tabletas.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg una vez al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o con sospecha clínica)

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables es 30 mg dos veces al día. La decisión de usar dolutegravir para dichos pacientes debe tomarse de forma informada mediante el patrón de resistencia a la integrasa (consulte Estudios clínicos).

Adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de dolutegravir tabletas dispersables se determina de acuerdo con el peso y la edad y se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis de las tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes de al menos 4 años de edad y con un peso de al menos 3 kg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Peso corporal (kg)	Dosis
De 3 hasta menos de 6	5 mg una vez al día (Tomados como una tableta dispersable de 5 mg)
De 6 hasta menos de 10 < 6 meses ≥ 6 meses	 10 mg una vez al día (Tomados como dos tabletas dispersables de 5 mg) 15 mg una vez al día (Tomados como tres tabletas dispersables de 5 mg)
De 10 hasta menos de 14	20 mg una vez al día (Tomados como cuatro tabletas dispersables de 5 mg)
De 14 hasta menos de 20	25 mg una vez al día (Tomados como cinco tabletas dispersables de 5 mg)
20 o más	30 mg una vez al día (Tomados como seis tabletas dispersables de 5 mg)

Si traga las tabletas dispesables enteras con agua, no tome más de una tableta al mismo tiempo para reducir el riesgo de asfixia. No se dispone de suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia para recomendar una dosis de dolutegravir tabletas dispersables en niños de menos de 4 semanas de edad o con un peso de menos de 3 kg.
Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa

No existen suficientes datos para recomendar una dosis para dolutegravir tabletas dispersables en adolescentes, niños y lactantes resistentes a los inhibidores de la integrasa.

Adultos mayores

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de TIVICAY en pacientes de 65 años de edad y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

mayores requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) < 30 mL /min, que no estén en diálisis). Existen datos disponibles limitados sobre los sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población (consulte Farmacocinética — Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C) (consulte Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 y Información para Prescribir Versión GDS19 IPI03 de 12 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211161275

3.1.5.6 VERMEC ® 25mg

Expediente : 20208878
Radicado : 20211164460
Fecha : 18/08/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada cápsula blanda contiene meclizina clorhidrato 25 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Indicaciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Antihistamínico, náuseas, vómito y vértigo asociados con enfermedades del movimiento (laberintitis y enfermedad de Ménière).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Meclizina, pacientes que requieran ánimo vigilante

Precauciones y Advertencias

Debido a los efectos anticolinérgicos de la Meclizina, se podría producir un agravamiento de cuadros como hipertensión arterial, arritmia cardiaca, miastenia gravis, úlcera péptica estenosante, por lo que se recomienda suspender el tratamiento en caso de que se produjese un empeoramiento.

La administración conjunta de alcohol y Meclizina podría potenciar los efectos sedantes de ambas sustancias. Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

La Meclizina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento, y protegerse mediante filtros solares.

Puede darse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos. Pueden existir reacciones cruzadas con otros antihistamínicos, por lo que no se recomienda emplear ningún antihistamínico H1 en pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a cualquier compuesto del grupo.

La Meclizina por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

En algunos pacientes se puede producir sedación. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema nervioso central.

Los antihistamínicos están asociados con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de convulsiones. Se debe administrar con precaución en pacientes con Epilepsia.

Los pacientes de edad avanzada son mas sensibles a los efectos adversos de los antihistamínicos, tales como mareos, sedación, confusión, hipotensión e hiperexcitabilidad, así como los efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca, retención urinaria, precipitación del glaucoma). Se deben extremar las precauciones en pacientes mayores de 65 años. Si los efectos secundarios persisten o son graves, se aconseja suspender el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica de Meclizina, por lo tanto se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse el principio activo o sus metabolitos. Se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Interferencias con pruebas analíticas: Podría dar falsos negativos en pruebas dérmicas de hipersensibilidad a extractos antigénicos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 72 horas antes de la prueba.

Advertencias sobre excipientes: Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Cada cápsula blanda contiene 1,482 mg de sodio.

Reacciones adversas

Los efectos indeseables de la Meclizina son debidos, principalmente, por su acción en el sistema nervioso central, a sus efectos anticolinérgicos y a las reacciones de hipersensibilidad que pudieran aparecer.

Las reacciones adversas mas frecuentes son la aparición de somnolencia y sedación.

Raramente (1/10.000 a < 1/1.000) puede aparecer boca seca, visión borrosa, náuseas, vómitos y artralgia.

A continuación, se enumeran los efectos adversos descritos con medicamentos que contienen el mismo principio activo, cuya frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, apetito aumentado.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, euforia, irritabilidad, alucinaciones, insomnio, trastornos psicóticos, trastornos de la memoria, desorientación, confusión y paranoia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, parestesia, trastorno del movimiento (incluyendo el síndrome de Parkinson).

Trastornos oculares: diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto: acufenos, vértigo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos: sequedad de garganta y sequedad nasal, epistaxis, broncoespasmos.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, urticaria, reacciones de fotosensibilidad. Trastornos renales y urinarios: disuria, poliuria, retención urinaria.

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

Exploraciones complementarias: aumento de peso.

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

Interacciones

No se recomienda su uso concomitante con: Anticolinérgicos (Anti-parkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos). Su asociación podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

Poblaciones Especiales

Fertilidad: no se ha encontrado evidencia que muestre que la meclizina pueda afectar a la fertilidad.
Embarazo: con la evidencia científica disponible en la actualidad, no se puede descartar el riesgo fetal. Los reportes y los estudios clínicos disponibles no son concluyentes para determinar el riesgo fetal cuando se usa la meclizina en mujeres embarazadas. La administración de meclizina durante el embarazo solo se justifica si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Los datos de los estudios epidemiológicos, con respecto al uso de meclizina durante el embarazo, no han determinado un riesgo asociado con el fármaco de que se presenten defectos congénitos importantes.

En estudios con animales, se ha observado una alta incidencia de malformaciones fetales en ratas a las que se les administró por vía oral meclizina durante el periodo organogénico a dosis 2 veces mayores a la dosis máxima recomendada en humanos de 100 mg (cálculo con en base a mg/m2).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Lactancia: el uso prolongado y dosis elevadas de la meclizina puede causar alterar la lactancia pues puede disminuir el suministro de leche, especialmente cuando es administrada en combinación con fármacos simpaticomiméticos como la pseudoefedrina. Las acciones anticolinérgicas de la meclizina también pueden inhibir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria: Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
Cinetosis: 25 a 50 mg, una hora antes del viaje, repetir la dosis cada 24 horas en caso de necesidad.
Vértigo: 25 a 100 mg diarios en dosis divididas, dependiendo de la respuesta clínica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:
Cada cápsula blanda contiene meclizina clorhidrato 25 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Indicaciones

Antihistamínico, náuseas, vómito y vértigo asociados con enfermedades del movimiento (laberintitis y enfermedad de Ménière).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Meclizina, pacientes que requieran ánimo vigilante

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Precauciones y Advertencias

Debido a los efectos anticolinérgicos de la Meclizina, se podría producir un agravamiento de cuadros como hipertensión arterial, arritmia cardiaca, miastenia gravis, úlcera péptica estenosante, por lo que se recomienda suspender el tratamiento en caso de que se produjese un empeoramiento.

La administración conjunta de alcohol y Meclizina podría potenciar los efectos sedantes de ambas sustancias. Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

La Meclizina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento, y protegerse mediante filtros solares.

Puede darse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos. Pueden existir reacciones cruzadas con otros antihistamínicos, por lo que no se recomienda emplear ningún antihistamínico H1 en pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a cualquier compuesto del grupo.

La Meclizina por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

En algunos pacientes se puede producir sedación. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del sistema nervioso central.

Los antihistamínicos están asociados con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de convulsiones. Se debe administrar con precaución en pacientes con Epilepsia.

Los pacientes de edad avanzada son mas sensibles a los efectos adversos de los antihistamínicos, tales como mareos, sedación, confusión, hipotensión e hiperexcitabilidad, así como los efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca, retención urinaria, precipitación del glaucoma). Se deben extremar las precauciones en pacientes mayores de 65 años. Si los efectos secundarios persisten o son graves, se aconseja suspender el tratamiento.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica de Meclizina, por lo tanto se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal puede acumularse el principio activo o sus metabolitos. Se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Interferencias con pruebas analíticas: Podría dar falsos negativos en pruebas dérmicas de hipersensibilidad a extractos antigénicos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 72 horas antes de la prueba.

Advertencias sobre excipientes: Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Cada cápsula blanda contiene 1,482 mg de sodio.

Reacciones adversas

Los efectos indeseables de la Meclizina son debidos, principalmente, por su acción en el sistema nervioso central, a sus efectos anticolinérgicos y a las reacciones de hipersensibilidad que pudieran aparecer.

Las reacciones adversas mas frecuentes son la aparición de somnolencia y sedación.

Raramente (1/10.000 a < 1/1.000) puede aparecer boca seca, visión borrosa, náuseas, vómitos y artralgia.

A continuación, se enumeran los efectos adversos descritos con medicamentos que contienen el mismo principio activo, cuya frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, apetito aumentado.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, euforia, irritabilidad, alucinaciones, insomnio, trastornos psicóticos, trastornos de la memoria, desorientación, confusión y paranoia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, parestesia, trastorno del movimiento (incluyendo el síndrome de Parkinson).

Trastornos oculares: diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto: acufenos, vértigo.
Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos: sequedad de garganta y sequedad nasal, epistaxis, broncoespasmos.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, urticaria, reacciones de fotosensibilidad. Trastornos renales y urinarios: disuria, poliuria, retención urinaria.

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

Exploraciones complementarias: aumento de peso.

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

Interacciones

No se recomienda su uso concomitante con: Anticolinérgicos (Anti-parkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos). Su asociación podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

Poblaciones Especiales

Fertilidad: no se ha encontrado evidencia que muestre que la meclizina pueda afectar a la fertilidad.
Embarazo: con la evidencia científica disponible en la actualidad, no se puede descartar el riesgo fetal. Los reportes y los estudios clínicos disponibles no son concluyentes para determinar el riesgo fetal cuando se usa la meclizina en mujeres embarazadas. La administración de meclizina durante el embarazo solo se justifica si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Los datos de los estudios epidemiológicos, con respecto al uso de meclizina durante el embarazo, no han determinado un riesgo asociado con el fármaco de que se presenten defectos congénitos importantes.

En estudios con animales, se ha observado una alta incidencia de malformaciones fetales en ratas a las que se les administró por vía oral meclizina durante el periodo organogénico a dosis 2 veces mayores a la dosis máxima recomendada en humanos de 100 mg (cálculo con en base a mg/m2).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Lactancia: el uso prolongado y dosis elevadas de la meclizina puede causar alterar la lactancia pues puede disminuir el suministro de leche, especialmente cuando es administrada en combinación con fármacos simpaticomiméticos como la pseudoefedrina.
Las acciones anticolinérgicas de la meclizina también pueden inhibir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria: Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación en adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
Cinetosis: 25 a 50 mg, una hora antes del viaje, repetir la dosis cada 24 horas en caso de necesidad.
Vértigo: 25 a 100 mg diarios en dosis divididas, dependiendo de la respuesta clínica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. IBUPROFENO 6 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20190887
Radicado : 20201193353 / 20211130033
Fecha : 02/07/2021
Interesado : B. Braun Medical S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 6 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa cuando no sean posibles otras vías de administración.

Contraindicaciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.
- Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Uso durante el período perioperatorio en el contexto de la cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC)
- Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).
- Último trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias
Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas
Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyen- do los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).
La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Riesgos gastrointestinales
Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.
Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS)

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares
Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.
Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).
También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, al- gunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionadas con el uso de AINE (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia hepática o renal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.
En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previa al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

Reacciones anafilactoides
Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.
Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios
Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hemáticos
Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento de los tiempos de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.
Durante la administración prolongada de ibuprofeno se debe compro- bar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

El uso de ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.
El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Meningitis aséptica
Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfer- medad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento.

Efectos oftálmicos
Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Otros
El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.
En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.
Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes. Debe extremarse la precaución es pacientes que padezcan determina-
das enfermedades que podrían empeorar:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En el caso de los pacientes que padezcan una alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un aumento del riesgo de padecer reacciones alérgicas, que se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

Interferencia con pruebas de laboratorio

- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)
- Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sé- rica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
- En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas

Precauciones sobre los excipientes
Este medicamento contiene 360 mg de sodio por frasco, equivalente a 18,0% de la ingesta diaria recomendada de 2 g de sodio por adulto.

Reacciones adversas
A la hora de evaluar los efectos adversos, se han tomado las frecuencias siguientes como referencia:
Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100
Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras: 1/10.000
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia, en algunos casos, mortales, en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, me- lena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

cutáneas graves, como reacciones ampollosas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antinflamatorio no esteroideo.

Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y, en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos
Se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco, relacionados con el uso de AINE.
Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

Infecciones e infestaciones	Muy raras	También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antinflamatorio no esteroideo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lasitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañada de una bajada de la tensión arterial).
	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitaciones, hipotensión y choque potencialmente mortal
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, agitación
	Raras	Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Fatiga o insomnio, cefalea, mareos
	Poco frecuentes	Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio
	Muy raras	Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión) Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Raras	Ambliopía tóxica reversible
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
	Raras	Trastornos de la audición

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn
	Poco frecuentes	Gastritis
	Raras	Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia, disfunción hepática, daño hepático, en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés)
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea
	Muy raras	Reacciones ampollosas, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela (consulte también el apartado *Infecciones e infestaciones*).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez del cuello
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda
	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración
	Frecuencia no conocida	Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado

Interacciones

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos
Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE.
Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.
Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico so- bre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simul- tánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Litio
La administración conjunta de ibuprofeno y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de litio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Glucósidos cardíotónicos (digoxina)
Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Fenitoína
Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumenta- das con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II
Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros anti- hipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los recepto- res adrenérgicos β. En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la cicloxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo.
La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio
El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Captopril
Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides
Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La ad- ministración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las con- centraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Ciclosporina
El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes
Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación
.
Sulfonilureas
Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tacrolimús
Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina
Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riego de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Probenecid y sulfinpirazona
Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Quinolonas
Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Inhibidores de la CYP2C9
La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9).
En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S(+) ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Mifepristona
Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Alcohol
Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Aminoglucósidos
Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Extractos de plantas
Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

Poblaciones especiales

Embarazo
La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativa- mente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardio- vascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o que se encuentra en el primer y segundo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

trimestre del embarazo utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:
• Pueden exponer al feto a:
  – Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
  – Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios.
• Pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:
  – Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso con dosis muy bajas.
  – Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Por tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia
Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en concentraciones bajas. Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en los lactantes, por lo que en tratamientos de corta duración con dosis bajas no sería necesario interrumpir la lactancia. No obstante, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se empleen dosis superiores a 1200 mg al día o durante períodos más prolongados, dada la posibilidad de que se produzca una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Fertilidad
El uso de ibuprofeno puede afectar a la fertilidad femenina por lo que no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo tratamientos de infertilidad, se debe considerar retirar Ibuprofeno.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología
Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.
El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.
Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones ad- versas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos
La dosis recomendada es 600 mg de Ibuprofeno cada 6-8 horas. La dosis diaria recomendada es de 1200 – 1800 mg en dosis múltiples. No se debe exceder, la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples. Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva en el menor tiempo posible en función de las necesidades del paciente.
La respuesta inicial al tratamiento, la dosis y frecuencia de administración debe ajustarse de acuerdo a las necesidades.

Pacientes de edad avanzada
Al igual que con todos los antinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8) y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal
Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica
Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. Por tanto, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Forma de administración Vía intravenosa.
Ibuprofeno está sujeto a prescripción médica y únicamente se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y en un ambiente en el que se disponga del equipo médico adecuado.
La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004460 emitido mediante Acta 02 de 2021 SEM numeral 3.1.6.1 la SEM. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión allegada mediante radicado 20211130033
- Información para prescribir versión allegada mediante radicado 20211130033
- Plan de Gestión de Riesgo versión 5.0 allegada mediante radicado 20201193353

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de (2021), numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 6mg/ml (vial de 50ml y 100ml).

Con respecto a la posología la Sala encuentra que el interesado allega reportes de estudios, uno de los cuales comparó ibuprofeno intravenoso 800 mg frente a concentraciones de 400 mg y placebo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces para reducción del dolor en pacientes sometidos a cirugía abdominal y ortopédica electiva. Aunque presente otros estudios clínicos con resultados aparentemente favorables, la Sala considera que existen controversias y dudas sobre la real eficacia de utilizar dosis altas frente a las aceptadas, por lo que recomienda no aprobar la posología propuesta.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir.

3.1.6.2. CUPRIOR 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20190066
Radicado : 20201183739 / 20211148474
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta con película contiene 150 mg de Trientina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Cuprior está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años o mayores, que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Manitol; sílice coloidal anhidra; dibehenato de glicerol, alcohol polivinílico; talco; dióxido de titanio (E171); glicerol monocaprilocaprato (tipo I); óxido de hierro amarillo (E172); laurilsulfato sódico)

Precauciones y Advertencias

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento desde otra formulación de trientina, ya que las dosis expresadas en forma de trientina como base pueden no ser equivalentes.
La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. En caso de anemia ferropénica pueden necesitarse suplementos de hierro, que deben administrarse a una hora diferente.

No se recomienda la combinación de trientina con zinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son sólo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.
En pacientes tratados previamente con D-penicilamina se han notificado reacciones seudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina, si bien no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Vigilancia
Los pacientes tratados con Cuprior deberán permanecer en supervisión médica periódica y ser vigilados para hacer un control adecuado de los síntomas y los niveles de cobre con el fin de optimizar la dosis.
El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles séricos de cobre libre dentro de límites aceptables. El índice más fiable para vigilar el tratamiento es la determinación del cobre libre en suero, que se calcula a partir de la diferencia entre el cobre total y el cobre unido a la ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en el suero suele ser de 100 a 150 microgramos/l).

La determinación de la excreción de cobre en la orina se puede realizar durante el tratamiento. La quelación induce un aumento de los niveles urinarios de cobre, por lo que este parámetro no siempre reflejará con precisión la sobrecarga de cobre en el organismo, aunque puede ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.
Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos, incluido un deterioro neurológico, debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa notificada con más frecuencia con trientina son las náuseas. Pueden producirse anemia ferropénica grave y colitis grave durante el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas siguientes se han notificado con el uso de trientina para la enfermedad de Wilson.
Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Frecuencia no conocida:* anemia ferropénica.
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* náuseas. *Frecuencia no conocida:* duodenitis, colitis (incluida colitis grave).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Poco frecuentes:* erupción cutánea, prurito, anemia. *Frecuencia no conocida*: urticaria.

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.
Se ha observado que la trientina reduce los niveles séricos de hierro, posiblemente al disminuir su absorción, por lo que pueden necesitarse suplementos de hierro. Dado que el hierro y la trientina pueden inhibir mutuamente su absorción, los suplementos de hierro se deben tomar cuando hayan pasado al menos dos horas después de la administración de trientina.

Dado que la trientina se absorbe mal tras su administración oral y que el principal mecanismo de acción requiere su exposición sistémica, es importante tomar las tabletas recubiertas con el estómago vacío como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

alimentos o leche. De este modo se logra la máxima absorción de trientina y se reduce la probabilidad de que el medicamento se una a los metales en el tubo digestivo. No obstante, no se han realizado estudios de interacciones con alimentos, por lo que se desconoce la magnitud del efecto de los alimentos en la exposición sistémica a la trientina.
Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio o magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración.

Poblaciones Especiales

El sobretratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre. Deben adoptarse medidas para vigilar las manifestaciones del sobretratamiento, en especial, cuando puedan cambiar las necesidades de cobre, por ejemplo, durante la gestación y en los niños; en estos casos se necesita un control adecuado de los niveles de cobre para garantizar un crecimiento y un desarrollo mental correctos.

Los pacientes con insuficiencia renal que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal en estos pacientes.

Embarazo
Existen datos limitados relativos al uso de trientina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, que fue un resultado probable de una deficiencia de cobre inducida por la trientina.

Cuprior sólo debe utilizarse en el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento en cada paciente. Los factores que deben tenerse en cuenta son los riesgos asociados a la propia enfermedad, el riesgo de los tratamientos alternativos disponibles y los posibles efectos teratógenos de la trientina.

El cobre es necesario para el crecimiento y el desarrollo mental correctos, por lo que pueden necesitarse ajustes de la dosis para garantizar que el feto no presente un déficit de cobre y es fundamental una vigilancia minuciosa de la paciente.
Se debe realizar un control estricto del embarazo para detectar cualquier posible anomalía fetal y para evaluar los niveles séricos de cobre materno durante toda la gestación. La dosis de trientina se debe ajustar para mantener los niveles séricos de cobre dentro del intervalo normal.

En caso necesario, se deben vigilar los niveles séricos de cobre en los recién nacidos de madres en tratamiento con trientina.

Vía de administración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Vía oral.

Las tabletas recubiertas deben tragarse con agua. La tableta recubierta ranurada se puede dividir en dos mitades iguales, en caso necesario, para obtener una dosis más precisa o para facilitar la administración.
Es importante administrar Cuprior con el estómago vacío, como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y, al menos, con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche.

Dosificación y grupo etario

La dosis inicial corresponderá habitualmente a la dosis más baja del intervalo y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente.

En adultos de todas las edades, la dosis diaria recomendada es de 450 a 900 mg inicialmente (3 a 6 tabletas) hasta un máximo de 1200 mg (8 tabletas) en 2 a 4 dosis más pequeñas que se tomarán durante el día.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se necesitan ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste específico de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica
La dosis inicial en los pacientes pediátricos es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal.

Niños de 5 años o mayores
La dosis diaria total habitual está comprendida entre 300 a 450 mg inicialmente (2 a 3 tabletas) hasta un máximo de 900 mg (6 tabletas), que se dividirán en 2 a 4 dosis más pequeñas tomadas durante el día.

Niños menores de 5 años
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la trientina en niños menores de 5 años. La forma farmacéutica en tabletas no es adecuada para administración a niños menores de 5 años.

Las dosis recomendadas de Cuprior se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en forma de sal tetraclorhidrato de trientina).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Condición de venta

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005397 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto Versión 4 Jul 2021 allegado mediante radicado No. 20211148474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:
Cada tableta recubierta con película contiene 150 mg de Trientina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones

Cuprior está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años o mayores, que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Manitol; sílice coloidal anhidra; dibehenato de glicerol, alcohol polivinílico; talco; dióxido de titanio (E171); glicerol monocaprilocaprato (tipo I); óxido de hierro amarillo (E172); laurilsulfato sódico)

Precauciones y Advertencias

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento desde otra formulación de trientina, ya que las dosis expresadas en forma de trientina como base pueden no ser equivalentes.
La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. En caso de anemia ferropénica pueden necesitarse suplementos de hierro, que deben administrarse a una hora diferente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

No se recomienda la combinación de trientina con zinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son sólo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.
En pacientes tratados previamente con D-penicilamina se han notificado reacciones seudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina, si bien no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Vigilancia
Los pacientes tratados con Cuprior deberán permanecer en supervisión médica periódica y ser vigilados para hacer un control adecuado de los síntomas y los niveles de cobre con el fin de optimizar la dosis.
El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles séricos de cobre libre dentro de límites aceptables. El índice más fiable para vigilar el tratamiento es la determinación del cobre libre en suero, que se calcula a partir de la diferencia entre el cobre total y el cobre unido a la ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en el suero suele ser de 100 a 150 microgramos/l).

La determinación de la excreción de cobre en la orina se puede realizar durante el tratamiento. La quelación induce un aumento de los niveles urinarios de cobre, por lo que este parámetro no siempre reflejará con precisión la sobrecarga de cobre en el organismo, aunque puede ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.
Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos, incluido un deterioro neurológico, debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa notificada con más frecuencia con trientina son las náuseas. Pueden producirse anemia ferropénica grave y colitis grave durante el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas siguientes se han notificado con el uso de trientina para la enfermedad de Wilson.
Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Frecuencia no conocida:* anemia ferropénica.
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* náuseas. *Frecuencia no conocida:* duodenitis, colitis (incluida colitis grave).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Poco frecuentes:* erupción cutánea, prurito, anemia. *Frecuencia no conocida:* urticaria.

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.
Se ha observado que la trientina reduce los niveles séricos de hierro, posiblemente al disminuir su absorción, por lo que pueden necesitarse suplementos de hierro. Dado que el hierro y la trientina pueden inhibir mutuamente su absorción, los suplementos de hierro se deben tomar cuando hayan pasado al menos dos horas después de la administración de trientina.

Dado que la trientina se absorbe mal tras su administración oral y que el principal mecanismo de acción requiere su exposición sistémica, es importante tomar las tabletas recubiertas con el estómago vacío como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche. De este modo se logra la máxima absorción de trientina y se reduce la probabilidad de que el medicamento se una a los metales en el tubo digestivo. No obstante, no se han realizado estudios de interacciones con alimentos, por lo que se desconoce la magnitud del efecto de los alimentos en la exposición sistémica a la trientina.
Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio o magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración.

Poblaciones Especiales

El sobretratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre. Deben adoptarse medidas para vigilar las manifestaciones del sobretratamiento, en especial, cuando puedan cambiar las necesidades de cobre, por ejemplo, durante la gestación y en los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

niños; en estos casos se necesita un control adecuado de los niveles de cobre para garantizar un crecimiento y un desarrollo mental correctos.

Los pacientes con insuficiencia renal que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal en estos pacientes.

Embarazo
Existen datos limitados relativos al uso de trientina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, que fue un resultado probable de una deficiencia de cobre inducida por la trientina.

Cuprior sólo debe utilizarse en el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento en cada paciente. Los factores que deben tenerse en cuenta son los riesgos asociados a la propia enfermedad, el riesgo de los tratamientos alternativos disponibles y los posibles efectos teratógenos de la trientina.

El cobre es necesario para el crecimiento y el desarrollo mental correctos, por lo que pueden necesitarse ajustes de la dosis para garantizar que el feto no presente un déficit de cobre y es fundamental una vigilancia minuciosa de la paciente.
Se debe realizar un control estricto del embarazo para detectar cualquier posible anomalía fetal y para evaluar los niveles séricos de cobre materno durante toda la gestación. La dosis de trientina se debe ajustar para mantener los niveles séricos de cobre dentro del intervalo normal.

En caso necesario, se deben vigilar los niveles séricos de cobre en los recién nacidos de madres en tratamiento con trientina.

Vía de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas deben tragarse con agua. La tableta recubierta ranurada se puede dividir en dos mitades iguales, en caso necesario, para obtener una dosis más precisa o para facilitar la administración.
Es importante administrar Cuprior con el estómago vacío, como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y, al menos, con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche.

Dosificación y grupo etario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La dosis inicial corresponderá habitualmente a la dosis más baja del intervalo y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente.

En adultos de todas las edades, la dosis diaria recomendada es de 450 a 900 mg inicialmente (3 a 6 tabletas) hasta un máximo de 1200 mg (8 tabletas) en 2 a 4 dosis más pequeñas que se tomarán durante el día.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se necesitan ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste específico de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica
La dosis inicial en los pacientes pediátricos es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal.

Niños de 5 años o mayores
La dosis diaria total habitual está comprendida entre 300 a 450 mg inicialmente (2 a 3 tabletas) hasta un máximo de 900 mg (6 tabletas), que se dividirán en 2 a 4 dosis más pequeñas tomadas durante el día.

Niños menores de 5 años
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la trientina en niños menores de 5 años. La forma farmacéutica en tabletas no es adecuada para administración a niños menores de 5 años.

Las dosis recomendadas de Cuprior se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en forma de sal tetraclorhidrato de trientina).

Condición de venta
- **Venta con fórmula médica**
- **Uso Institucional**

Norma farmacológica: 20.0.0.0.N10 Trientina tetraclorhidrato, tabletas recubiertas, 150mg.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 4 Jul 2021 allegado mediante radicado No. 20211148474

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

3.1.6.3 VICKZZZ ® JARABE 50mg / 30mL

Expediente : 20190237
Radicado : 20201185832 / 20211146263
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Procter & Gamble Colombia Ltda (P&G Colombia Ltda)
Composición:
Cada 30 mL de jarabe contiene 50 mg Difenhidramina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:
Auxiliar en el insomnio ocasional. Inductor del sueño.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.
- Glaucoma
- Problemas respiratorios como enfisema, asma o enfermedad pulmonar crónica
- Dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática.
- Toma de medicamentos sedantes o tranquilizantes o toma de cualquier otro producto que contenga difenhidramina, incluso los que se usen en la piel.
- No se administre en niños de 12 años.

Precauciones y advertencias:

- No ingerir bebidas alcohólicas mientras toma este producto.
- Este medicamento puede causar visión borrosa y alterar el estado de alerta; por lo que, no lo use mientras conduce o maneja máquinas pesadas.
- Pare, y consulte a su médico, si el insomnio persiste continuamente por más de 14 días. El insomnio puede ser un síntoma de enfermedad médica seria subyacente.
- No lo use durante el embarazo o lactancia.
- Este medicamento contiene Azul n.o 1, que puede producir reacciones alérgicas.
- No se deje al alcance de los niños.

Reacciones adversas:
Puede presentarse sequedad de boca y mucosas, mareo, nerviosismo o visión borrosa.

Interacciones:
No se administre simultáneamente con sedantes o tranquilizantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

- Tomar solo una dosis por día (24 horas)
- Adultos y niños de 12 años o más: 30 ml (50 mg) por vía oral 30 minutos antes de acostarse.
- No usar en niños menores de 12 años.
- No exceda la dosis establecida o la frecuencia de dosificación.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005921 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201185832

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega estudios clínicos que en general son de reducido tamaño de muestra, limitaciones metodológicas y evaluan desenlaces que no demuestran un real beneficio en reducción del insomnio, mejoría de la calidad del sueño o calidad de vida.

La sala observa, además, que el interesado allega una revisión sistemática cuya conclusión señala que difenhidramina y otros agentes OTC carecen de evidencia clínica robusta tanto en eficacia y seguridad para soportar la indicación como agentes hipnóticos.

Por lo anterior, la Sala considera que la información presentada por el interesado es insuficiente para sustentar la indicación solicitada y no controvierte lo manifestado en el concepto del Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.6.3, el cual se ratifica.

3.1.7.1 LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19985888
Radicado : 20201149393 / 20211086127 / 20211042208
Fecha : 05/03/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A. (PLANTA JAMUNDÍ)

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.7, la Sala Especializada de Medicamentos - SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto LEVOTIROXINA 100 mcg TABLETAS fabricado por TECNOQUÍMICAS S.A. con domicilio en km 23 vía Cali – Jamundí, Calle del Cauca, Colombia, frente al producto de referencia EUTIROX® 100 mcg Tabletas de Merck.

3.1.7.2 METFORMINA 850 MG TABLETAS

Expediente : 19932854
Radicado : 20181243124 / 20191084195 / 20201206421
Fecha : 05/11/2020
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A

Composición:
Cada tableta contiene gránulos para compresión directa de Metformina Clorhidrato 95% equivalente a Metformina HCL 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No.2020035088 de 16 de Octubre de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo con los argumentos expuestos por el interesado en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia presentado para el producto Metformina 850 mg tabletas fabricado por Tecnoquímicas S.A frente al producto de la referencia Glucophage® 850 mg tabletas lacadas de Merck S.A.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 MIRENA®

Expediente: 19900498

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Radicado: 20211065635 / 20211180156
Fecha : 07/09/2021
Interesado: BAYER S.A.

Composición:
Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:
Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar/corregir el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2021 numeral 3.1.9.7 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en lo relativo a la Posología y método de administración del producto, de tal forma que figure que, la eficacia del producto es de 7 años en la cavidad uterina y no 6 años como aparece en el acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2021, numeral 3.1.9.7., en el sentido de que la eficacia del producto es de 7 años en la cavidad uterina y no 6 como se había especificado.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 B-VIT PLUS

Expediente : 19933859
Radicado : 20211145520
Fecha : 26/07/2021
Interesado : COLMED LTDA

Composición:
Cada 2 mL de solución inyectable contiene tiamina clorhidrato (vitamina B1) 100 mg; piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 100 mg; cianocobalamina (vitamina B12) 10 mg; lidocaína clorhidrato 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta 24 de 2014 numeral 3.12.9 para el radicado 2013042638, respecto a si se debe o no declarar la lidocaína como parte de la composición del producto, considerando que el precitado concepto es contrario a lo señalado igualmente por dicha comisión en Acta 64 de 2011 numeral 3.11.1. Lo anterior, considerando que el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

concepto emitido en Acta 64 de 2011 numeral 3.11.1., sirvió como insumo en la obtención del registro sanitario del producto de la referencia, sin embargo, mediante Auto 2021004969 emitido por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita sea acogido concepto Acta 24 de 2014 numeral 3.12.9

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no hay justificación farmacológica ni farmacéutica para la lidocaína en el preparado de la referencia, con lo que aclara los conceptos emitidos en las Actas 24 de 2014 numeral 3.12.9 y 64 de 2011 numeral 3.11.1.; por lo anterior, la Sala recomienda reformular el producto de la referencia para ser sometido a evaluación ya sea como medicamento o como suplemento dietario, según corresponda.

3.4.2 ATECTURA® BREEZHALER® 150/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208413
Radicado : 20211159629
Fecha : 11/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 160 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta 23 de 2021 numeral 3.1.4.4 en el sentido de conceptuar la norma farmacológica, PGR, contraindicaciones, reacciones adversas, interacciones, Información para Prescriptor y Declaración Sucinta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 23 de 2021 numeral 3.1.4.4 en el sentido que la información salicitada queda aprobada asi:

- **El producto de la referencia ATECTURA ® BREEZHALER® (150 mcg de indacaterol en forma de acetato y 160 mcg de furoato de mometasona) con la indicación: como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.**

- **La Sala llama la atención al interesado para que sea más cuidadoso con la**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

información presentada para evaluación, teniendo en cuenta que, en el presente radicado, anexa información que no tiene relación con el trámite de la referencia.

- **Adicionalmente, en posología la dosis máxima recomendada debe quedar así:**
  - **La dosis máxima recomendada de Atectura Breezhaler es 150/160 µg una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador), equivalente a 125 µg de indacaterol y 127.5 µg de furoato de mometasona.**

- **En advertencias, en los efectos cardiovasculares de los agonistas beta debe agregar el siguiente párrafo:**
  Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

- **En advertencias debe adicionar el siguiente apartado:**
  Prevención de infecciones orofaríngeas: Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por cándida, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

- **En advertencias de efectos sistémicos de corticoides debe agregar la siguiente información:**
  Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar contraindicaciones, reacciones adversas y las interacciones.

Contraindicaciones
Atectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico
El perfil toxicológico de Atectura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atectura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

La reacción adversa más frecuente a Atectura Breezhaler fue la cefalea.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Infecciones e infestaciones					
Candidiasis*[1]	0,48 [2] (0,10; 1,63)	0,25 [1] (0,02; 1,34)	1,25 [5] (0,48; 2,75)	0,71 [5] (0,20; 1,94)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad*[2]	1,20 [6] (0,46; 2,64)	1,88 [8] (0,89; 3,53)	2,26 [10] (1,12; 4,10)	0 [0]	Frecuente
Angioedema*[3]	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0 [0]	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia*[4]	0,98 [4] (0,33; 2,36)	0,97 [5] (0,33; 2,33)	1,52 [6] (0,63; 3,13)	0,23 [1] (0,02; 1,21)	Infrecuente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacciones adversas	Atectura Breezhaler		Furoato de mometasona		Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos]
	150/160 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 437	150/320 µg una vez al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg una vez al día Dosis intermedia Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 443	400 µg dos veces al día Dosis alta Tasa (%) [cantidad de eventos] (IC del 95%) *N* = 440	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea*[5]	5,29 [25] (3,42; 7,73)	6,22 [39] (4,18; 8,82)	5,84 [33] (3,85; 8,40)	5,75 [37] (3,79; 8,27)	Frecuente
Trastornos cardiacos					
Taquicardia*[6]	0,23 [1] (0,02; 1,25)	0,73 [3] (0,21; 2,00)	0,25 [1] (0,02; 1,31)	0,25 [1] (0,02; 1,32)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Dolor orofaríngeo*[7]	1,92 [9] (0,91; 3,60)	3,11 [14] (1,74; 5,10)	2,87 [14] (1,57; 4,81)	2,41 [10] (1,24; 4,24)	Frecuente
Disfonía	1,64 [7] (0,73; 3,22)	1,86 [9] (0,88; 3,49)	0,69 [3] (0,19; 1,88)	0,68 [4] (0,19; 1,88)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción*[8]	0 [0]	0,93 [4] (0,31; 2,23)	0,51 [2] (0,10; 1,71)	0 [0]	Infrecuente
Prurito*[9]	0,25 [1] (0,02; 1,32)	0,48 [2] (0,10; 1,62)	0,71 [3] (0,20; 1,96)	0 [0]	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor musculoesquelético*[10]	4,53 [24] (2,83; 6,83)	2,65 [11] (1,41; 4,54)	2,16 [9] (1,07; 3,91)	2,62 [17] (1,39; 4,50)	Frecuente
Espasmos musculares	0,47 [2] (0,10; 1,58)	0,47 [2] (0,10; 1,57)	0 [0]	0,72 [3] (0,20; 1,96)	Infrecuente

***Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.**

1. Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.

2. Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.

3. Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.

4. Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.

5. Cefalea, cefalea tensional.

6. Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.

7. Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.

8. Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

9. Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

10. Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

musculoesquelético.

Interacciones

Interacciones vinculadas con Atectura Breezhaler
No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Atectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Atectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc
Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2, Atectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Tratamiento hipopotasemiante
La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β2

Bloqueantes adrenérgicos β
Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β2. En consecuencia, no debe coadministrarse Atectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos β, salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Atectura Breezhaler.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.
Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.
No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Otros agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada
No se ha estudiado la administración simultánea de Atectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β2 de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas.

Poblaciones Especiales

Disfunción renal
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática
No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años)
En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

Vía de administración
Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Atectura Breezhaler no deben ingerirse.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Condición de venta: Venta con fórmula médica

NORMA FARMACOLÓGICA: 16.3.0.0.N20

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del día 02 de febrero de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

_____	_____
JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ **Miembro SEM**	**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ** **Miembro SEM**
_____	_____
MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO **Miembro SEM**	**MARIO FRANCISCO GUERRERO** **Miembro SEM**

_____
HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEM

_____
SINDY PAOLA PULGARÍN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E).
Presidente (E). SEMNNIMB

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co