



**COMISIÓN REVISORA  
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS  
ACTA No. 03 DE 2023  
SESIÓN ORDINARIA DEL 01, 02 Y 03 DE FEBRERO DE 2023**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
  - 3.4 ACLARACIONES**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Invitado:  
Dr. José Julián López Gutiérrez

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## **2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 01 de 2023 SEM

## **3. TEMAS A TRATAR**

### **3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**

#### **3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**

##### **3.1.4.1 DEXKETOPROFENO 25 MG; TIICOLCHICÓSIDO 4 MG**

Expediente : 20204360  
Radicado : 20211113413 / 20221147082  
Fecha : 18/07/2022  
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A

Composición:  
Cada cápsula blanda contiene Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de Dexketoprofeno base y Tiicolchicósido 4 mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones  
Analgésico, relajante muscular

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Está contraindicado durante el embarazo o la lactancia, y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas. Contraindicado en menores de 18 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min).

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas. Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca. Cirugía de derivación arteria coronaria (bypass coronario).

#### Precauciones y Advertencias

Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada. No debe ser administrado por períodos superiores a siete días. Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El Dextetoprofeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado: Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.

Toda mujer que se encuentre durante su vida fértil debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento. Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer. El Ticolchicósido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos de carácter crónico. Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Ticolchicósido indujo aneuploidía (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

#### Reacciones adversas

##### Ticolchicósido

Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.

Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fofobia, dolor abdominal,

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.

Se han reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos, pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.

Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.

#### Dexketoprofeno

Como eventos adversos frecuentes (incidencia entre el 1 y el 10%) se han descrito náuseas y vómito. Como eventos adversos raros (incidencia entre el 0,01 y el 1%) se han descrito anemia, cefalea, mareo, insomnio y somnolencia, visión borrosa, hipotensión y sofocos, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis y sequedad de boca, incremento de los valores de transaminasas, molestias hepáticas e ictericia, dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas, exceso de sudoración, urticaria y acné, rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, poliuria y dolor renal, trastornos del ciclo menstrual y alteraciones prostáticas. Como eventos adversos muy raros (incidencia menor al 0,01%) se han descrito neutropenia y trombocitopenia, hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia, parestesia, tinnitus, extrasístole auricular o extrasístole ventricular y taquicardia, hipertensión arterial, edema maleolar y tromboflebitis superficial, bradipnea, insuficiencia respiratoria, espasmo bronquial, disnea úlcera péptica, hemorragia digestiva y/o perforación intestinal, anorexia, alteraciones pancreáticas y pancreatitis, alteraciones hepáticas (hepatopatía), reacciones mucocutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), angioedema y reacciones de fotosensibilidad y alteraciones renales (nefritis intersticial o síndrome nefrótico).

#### Interacciones

**AINEs:** la administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

**Anticoagulantes orales:** el uso de heparina parenteral por encima de las dosis profilácticas y ticlopidina, incrementan el riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.

**Sales de litio:** los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que 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 y Tiocolchicósido.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Metotrexato:** los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su depuración renal.

**Hidantoínas y sulfonamidas:** los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

**Diuréticos:** el tratamiento con AINEs se asocia a un riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). El tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo. En caso de prescripción simultánea de Dexketoprofeno y Ticolchicósido con un diurético, es esencial asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar al inicio del tratamiento la función renal.

**Pentoxifilina:** aumento del riesgo de hemorragia. Se debe intensificar la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.

**Zidovudina:** riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con AINEs.

**Sulfonilureas:** Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

**Heparina de bajo peso molecular:** cuando se ha administra el Dexketoprofeno y Ticolchicósido juntamente con heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso durante el periodo postoperatorio, no se han observado diferencias significativas en los parámetros de la coagulación. Sin embargo, debido al riesgo incrementado de sangrado, se recomienda precaución.

**Betabloqueadores:** el tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

**Ciclosporina y tacrolimus:** su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.

**Trombolíticos:** aumento del riesgo de hemorragia.

**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.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Glucósidos cardíacos: los AINEs 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 AINEs no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la Mifepristona.

Quinolonas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

#### Poblaciones Especiales

##### Embarazo:

Existen datos limitados sobre el uso de Tiocolchicósido durante la gestación. Por lo tanto, los posibles riesgos para el embrión y el feto son desconocidos. Los estudios preclínicos indicaron que el metabolito de Tiocolchicósido 3- demetiltiocolchicina (M2, SL59.0955) puede estar asociado con aneuploidía (número anormal de cromosomas y pérdida de heterocigosidad) en las células en división, a niveles de exposición no mucho mayores que los alcanzados en el cuerpo con la dosis oral máxima recomendada. La aneuploidía es un factor de riesgo establecido para teratogenicidad, embriotoxicidad o aborto espontáneo y deterioro de la fertilidad masculina.

En teoría, también aumenta el riesgo de cáncer, aunque cualquier riesgo de cáncer significativamente mayor dependería en general de la exposición a largo plazo a la sustancia causante. Los metabolitos de Tiocolchicósido no se asociaron con mutagenicidad (cambios en los genes) o clastogenicidad (daño estructural a los cromosomas).

Los estudios en animales con diversos AINEs han registrado distocia, aumento de la pérdida post- implantación y retraso en el parto. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. No parece que el uso ocasional, salvo poco antes del parto, produzca efectos adversos fetales. No obstante, con el uso crónico durante el tercer trimestre, podrían producir teóricamente cierre prematuro del ductus arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También pueden producir efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido. Antes del parto, pueden reducir e incluso anular la contractilidad uterina, retrasando el parto y prolongando la gestación. El uso de estos fármacos, especialmente durante el tercer trimestre, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se recomienda en ninguna circunstancia el uso de Dextetoprofeno más Tiocolchicósido para mujeres en embarazo, con sospecha de este o que no estén utilizando un método de anticoncepción oral adecuado con una muy buena adherencia.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Lactancia:** existen varios reportes acerca de que el Ticolchicósido se excreta en la leche materna, por tanto, no se recomienda su uso a las madres que estén en el periodo de lactancia materna, pues se desconocen los efectos sobre el lactante.

**Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia del Dexketoprofeno ni del Ticolchicósido en pacientes pediátricos por lo que no se debe usar en pacientes menores de 18 años.

**Población geriátrica:** La población adulta mayor parece ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINEs. El riesgo de padecer enfermedad ulcerosa grave esta incrementado en mayores de 65 años, y parece ser dosis-dependiente. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda precaución en su uso.

**Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina entre 50-80 ml/min) la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. No deberá utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (Depuración de creatinina entre <50 ml/min).

**Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5-9), la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. y ser monitorizada cuidadosamente. No deberá utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (puntuación Child-Pugh 10-15).

**Vía de administración:** oral

**Dosificación y grupo etario**

**Adultos mayores de 18 años:** Tomar una Cápsula cada 8 horas.

La dosis oral recomendada máxima de Ticolchicósido es de 8 mg cada 12 horas; la dosis total diaria de Dexketoprofeno no se debe exceder de 75 mg. La duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos.

**Grupo etario y población objetivo**

Mayores de 18 años

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005449 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



numeral 3.1.4.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva asociación sin fines de obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir Versión 01 allegada en el radicado inicial

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2021, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria, pues no presenta estudios clínicos adicionales en los que se haya utilizado la asociación de la referencia “Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de Dexketoprofeno base y Ticolchicósido 4 mg”, en las indicaciones solicitadas “*Analgésico, relajante muscular*”. En la respuesta el interesado señala que ambos principios activos se encuentran incluidos en normas farmacológicas, proporciona información farmacológica, incluso algunos estudios con cada principio por separado, señala la existencia en normas de asociaciones similares; pero no aporta los estudios clínicos requeridos. La Sala informa al interesado que no considera prudente aprobar medicamentos con asociaciones a dosis fija por analogía y que cada asociación debe sustentar con información clínica, adecuada sobre eficacia y seguridad, las ventajas con respecto al uso independiente de cada principio activo que contiene en las indicaciones solicitadas. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

### 3.1.4.2          DONEPEZIL + MEMANTINE 10MG +10MG

Expediente       : 20231767  
Radicado         : 20221133263  
Fecha             : 05/07/2022  
Interesado       : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base, 10 mg de memantina clorhidrato equivalente a 8,31mg de memantina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados

Contraindicaciones:

-Hipersensibilidad a los principios activos (hidrocloruro de memantina, hidrocloruro de donepezilo), derivados de piperidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

-Embarazo.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Epilepsia

Debido a la farmacología del hidrocloruro de memantina y donepezilo, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Procesos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas. En la mayoría de los ensayos clínicos realizados con memantina, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos sobre el uso de memantina en pacientes con problemas cardiovasculares son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo (5 y 10 mg/día) no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

#### Aparato genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos como el donepezilo pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 “Eliminación”) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, lo que requiere una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento deberá interrumpirse.

#### Procesos pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Donepezilo/memantina no debería usarse ya que no existen datos disponibles sobre el uso de hidrocloreuro de memantina o donepezilo en esta población.

#### Síntomas extrapiramidales

Los colinomiméticos (como el donepezilo) pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

#### Administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Administración concomitante de otros medicamentos que afecten a la acetilcolina  
Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

#### Mortalidad en los Ensayos Clínicos de donepezilo sobre Demencia Vascolar

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascolar (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloreuro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloreuro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreuro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidrocloreuro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascolar subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocloreuro de donepezilo con relación a placebo. En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascolar (total n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreuro de donepezilo.

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Sin embargo, Donepezilo/memantina no está dirigido a la población pediátrica.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad de Donepezilo/memantina

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento combinado con donepezilo y memantina es bien tolerado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la incidencia de efectos adversos es similar al de la terapia con los componentes individuales. Las reacciones adversas son generalmente leves a moderadas en gravedad. Los resultados de estudios de seguridad de la combinación han sido reportados en la sección 5.1.

#### Donepezilo

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

#### Memantina

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla han sido notificadas durante el tratamiento con memantina y donepezilo, administrados por separado.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



# MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Resfriado común	Frecuentes	-
Infecciones fúngicas	-	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Hipersensibilidad al medicamento	-	Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	Frecuentes	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Somnolencia	-	Frecuentes
Confusión	-	Poco frecuentes
Alucinaciones	Frecuentes**	Poco frecuentes <sup>1</sup>
Reacciones psicóticas	-	Frecuencia no conocida <sup>2</sup>
Agitación	Frecuentes**	-
Comportamiento agresivo	Frecuentes**	-
Sueños anormales y pesadillas	Frecuentes**	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Vértigo	-	Frecuentes
Alteración del equilibrio	-	Frecuentes
Alteración de la marcha	-	Poco frecuentes
Convulsiones <sup>3</sup>	Poco frecuentes	Muy raras
Síncope <sup>4</sup>	Frecuentes	-
Insomnio	Frecuentes	-
Mareos	Frecuentes	-
Síntomas extrapiramidales	Raras	-
Síndrome neuroléptico maligno	Muy raras	-
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Insuficiencia cardíaca	-	Poco frecuentes
Bradicardia	Poco frecuentes	-
Bloqueo sinoauricular/bloqueo auriculoventricular	Raras	-
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	-	Frecuentes
Trombosis venosa/tromboembolismo	-	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Disnea	-	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	-	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
Pancreatitis <sup>5</sup>	-	Frecuencia no conocida
Diarrea	Muy frecuentes	-
Náuseas	Muy frecuentes	-
Molestias abdominales	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	-
Úlceras gástrica y duodenal	Poco frecuentes	-
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Pruebas de función hepática elevadas	-	Frecuentes
Hepatitis	-	Frecuencia no conocida
Disfunción hepática que incluye	Raras	-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
hepatitis***		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	Frecuentes	-
Prurito	Frecuentes	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Calambres musculares	Frecuentes	-
Rabdomiólisis****	Muy raras	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Incontinencia urinaria	Frecuentes	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor	Frecuentes	-
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	Poco frecuentes	-
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Accidentes	Frecuentes	-

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardiaco o pausas sinusales prolongadas.

\*\* Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

\*\*\* En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

\*\*\*\* Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

1. Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

2. Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

#### 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

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.  
Farmacovigilancia.

## Interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio realizado en voluntarios jóvenes sanos no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única de memantina y dosis múltiples de donepezilo. En este estudio, la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo no se vio afectada por la coadministración de una dosis única de memantina. Las posibles interacciones entre los componentes individuales de Donepezilo/memantina no parecen plantear problemas de seguridad, especialmente en el contexto de una terapia de sustitución.

No se dispone de datos sobre interacciones de la combinación donepezilo/memantina con otros medicamentos.

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado:

### Donepezilo

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

#### Memantina

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.
- Cuando se coadministra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevante principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Posología

Donepezilo/memantina solo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente cuando el donepezilo y la memantina están en la dosis óptima. La dosis de Donepezilo/memantina debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial.

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices aceptadas. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Donepezilo/memantina debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos/Personas de edad avanzada

La dosis recomendada de Donepezilo/memantina 10 mg/10 mg o Donepezilo/memantina 10 mg/20 mg en pacientes adultos y de edad avanzada es de 1 comprimido administrado una vez al día.

La dosis máxima recomendada de la combinación donepezilo y memantina es de 10 mg y 20 mg, respectivamente.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se ha establecido la eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Donepezilo/memantina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de hidrocloruro de donepezilo no se ve afectado por la insuficiencia renal.

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis de memantina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min), la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el siguiente esquema: 15 mg al día durante 7 días seguido por 20 mg al día. Para realizar este ajuste de dosis sería necesario interrumpir la administración de la combinación a dosis fijas e iniciar la administración de donepezilo y memantina en comprimidos diferentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de donepezilo y memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Donepezilo/memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: Vía oral.

Administrar el comprimido con un poco de agua, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221133263
- Información para Prescribir Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221133263

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este**

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**concepto dado que requiere más estudio, incluyendo el componente de bioequivalencia.**

### **3.1.4.3 DONEPEZIL + MEMANTINE 10MG +20MG**

Expediente : 20231894  
Radicado : 20221135219  
Fecha : 06/07/2022  
Interesado : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12mg de donepezilo base, 20mg de memantina clorhidrato equivalente a 16,62mg de memantina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos (hidrocloruro de memantina, hidrocloruro de donepezilo), derivados de piperidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Epilepsia

Debido a la farmacología del hidrocloruro de memantina y donepezilo, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



#### Procesos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas. En la mayoría de los ensayos clínicos realizados con memantina, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos sobre el uso de memantina en pacientes con problemas cardiovasculares son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

#### Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo (5 y 10 mg/día) no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

#### Aparato genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos como el donepezilo pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 “Eliminación”) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, lo que requiere una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento deberá interrumpirse.

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



#### Procesos pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Donepezilo/memantina no debería usarse ya que no existen datos disponibles sobre el uso de hidroclicloruro de memantina o donepezilo en esta población.

#### Síntomas extrapiramidales

Los colinomiméticos (como el donepezilo) pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

#### Administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas.

#### Administración concomitante de otros medicamentos que afecten a la acetilcolina

Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

#### Mortalidad en los Ensayos Clínicos de donepezilo sobre Demencia Vascolar

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascolar (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidroclicloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población.

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocloruro de donepezilo con relación a placebo. En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloruro de donepezilo.

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Sin embargo, Donepezilo/memantina no está dirigido a la población pediátrica.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad de Donepezilo/memantina

El tratamiento combinado con donepezilo y memantina es bien tolerado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la incidencia de efectos adversos es similar al de la terapia con los componentes individuales. Las reacciones adversas son generalmente leves a moderadas en gravedad. Los resultados de estudios de seguridad de la combinación han sido reportados en la sección 5.1.

#### Donepezilo

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

#### Memantina

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla han sido notificadas durante el tratamiento con memantina y donepezilo, administrados por separado.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Resfriado común	Frecuentes	-
Infecciones fúngicas	-	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Hipersensibilidad al medicamento	-	Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	Frecuentes	-
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Somnolencia	-	Frecuentes
Confusión	-	Poco frecuentes
Alucinaciones	Frecuentes**	Poco frecuentes <sup>1</sup>
Reacciones psicóticas	-	Frecuencia no conocida <sup>1</sup>
Agitación	Frecuentes**	-
Comportamiento agresivo	Frecuentes**	-
Sueños anormales y pesadillas	Frecuentes**	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Vértigo	-	Frecuentes
Alteración del equilibrio	-	Frecuentes
Alteración de la marcha	-	Poco frecuentes
Convulsiones <sup>1</sup>	Poco frecuentes	Muy raras
Síncope <sup>1</sup>	Frecuentes	-
Insomnio	Frecuentes	-
Mareos	Frecuentes	-
Síntomas extrapiramidales	Raras	-
Síndrome neuroleptico maligno	Muy raras	-
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Insuficiencia cardíaca	-	Poco frecuentes
Bradicardia	Poco frecuentes	-
Bloqueo sinoauricular/bloqueo auriculoventricular	Raras	-
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	-	Frecuentes
Trombosis venosa/tromboembolismo	-	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Disnea	-	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	-	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
Pancreatitis <sup>1</sup>	-	Frecuencia no conocida
Diarrea	Muy frecuentes	-
Náuseas	Muy frecuentes	-
Molestias abdominales	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	-
Úlceras gástrica y duodenal	Poco frecuentes	-
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Pruebas de función hepática elevadas	-	Frecuentes
Hepatitis	-	Frecuencia no conocida
Disfunción hepática que incluye	Raras	-

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
hepatitis***		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	Frecuentes	-
Prurito	Frecuentes	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Calambres musculares	Frecuentes	-
Rabdomiólisis****	Muy raras	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Incontinencia urinaria	Frecuentes	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor	Frecuentes	-
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	Poco frecuentes	-
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Accidentes	Frecuentes	-

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

\*\* Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

\*\*\* En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

\*\*\*\* Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

1. Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

2. Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

#### 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

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.  
Farmacovigilancia.

## Interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio realizado en voluntarios jóvenes sanos no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única de memantina y dosis múltiples de donepezilo. En este estudio, la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo no se vio afectada por la coadministración de una dosis única de memantina. Las posibles interacciones entre los componentes individuales de Donepezilo/memantina no parecen plantear problemas de seguridad, especialmente en el contexto de una terapia de sustitución.

No se dispone de datos sobre interacciones de la combinación donepezilo/memantina con otros medicamentos.

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado:

### Donepezilo

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

#### Memantina

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.
- Cuando se coadministra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevante principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Posología

Donepezilo/memantina solo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente cuando el donepezilo y la memantina están en la dosis óptima. La dosis de Donepezilo/memantina debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial.

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices aceptadas. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Donepezilo/memantina debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos/Personas de edad avanzada

La dosis recomendada de Donepezilo/memantina 10 mg/10 mg o Donepezilo/memantina 10 mg/20 mg en pacientes adultos y de edad avanzada es de 1 comprimido administrado una vez al día.

La dosis máxima recomendada de la combinación donepezilo y memantina es de 10 mg y 20 mg, respectivamente.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se ha establecido la eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Donepezilo/memantina en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento de hidrocloruro de donepezilo no se ve afectado por la insuficiencia renal.

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis de memantina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min), la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el siguiente esquema: 15 mg al día durante 7 días seguido por 20 mg al día. Para realizar este ajuste de dosis sería necesario interrumpir la administración de la combinación a dosis fijas e iniciar la administración de donepezilo y memantina en comprimidos diferentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de donepezilo y memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Donepezilo/memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: Vía oral.

Administrar el comprimido con un poco de agua, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.
- Inseto Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221135219
- Información para Prescribir Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221135219

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio, incluyendo el componente de bioequivalencia.

**3.1.4.4 ENDOPREP**

Expediente : 20232338  
Radicado : 20221139876  
Fecha : 11/07/2022  
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos a o cualquier componente de la formulación. Perforación y obstrucción intestinal conocida o sospechada. No administrar a niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias

Los medicamentos mucolíticos (N-acetilcisteína) pueden inducir obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias en este grupo de edad, la capacidad de expectoración se puede ver limitada. Por consiguiente, los agentes mucolíticos no se deben utilizar en niños menores de 2 años.

Se recomienda precaución en pacientes con úlcera péptica o antecedentes de úlcera péptica, en especial en caso de administración concomitante con otros medicamentos con efecto conocido de irritación de la mucosa gástrica. Si se observa la aparición de molestias gástricas, se debe reevaluar la situación clínica.

Se evaluará la administración del medicamento en pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, ya que puede aumentar la

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo, especialmente si se administra por vía inhalatoria.

#### Reacciones adversas

La simeticona no presenta efectos secundarios graves, aunque ha habido informes de diarrea leve y náuseas.

En cuanto a la N-acetilcisteína, puede presentarse, con frecuencia no definida:

- Cardiovascular: opresión en el pecho, hipotensión
- Dermatológico: erupción (con o sin fiebre), urticaria
- Gastrointestinal: síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos.
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad
- Respiratorio: broncoespasmo, bronquitis

Y con frecuencia de presentación <1%, postcomercialización o informes de casos (limitados a importantes o potencialmente mortales): angioedema, prurito, taquicardia.

#### Interacciones

Para la simeticona no se encontraron a la fecha reportes de interacciones significativas con otros fármacos. Se sugiere evitar las bebidas carbonatadas y los alimentos que forman gases, tampoco se encontraron a la fecha, reportes de interacción farmacológica significativa entre N-acetilcisteína y otros fármacos.

#### Poblaciones Especiales

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

###### - Embarazo

La simeticona es fisiológicamente inerte y no se absorbe sistémicamente después de la administración oral. Por su parte, la N-acetilsisteína está indicado en mujeres embarazadas con intoxicación por acetaminofén. Los ensayos clínicos en los que se administró N-acetilcisteína+ Simeticona como preparación a endoscopia de vías digestivas altas, no incluyeron mujeres embarazadas y por tanto debe considerarse a este grupo, fuera de la indicación del medicamento.

###### - Lactancia

Debido a la falta de absorción sistémica de simeticona, no se espera que esté presente en la leche materna. Se desconoce si la N-acetilcisteína se excreta en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento debe tener en cuenta el riesgo de exposición del lactante, los beneficios de la lactancia materna para el lactante y los beneficios del tratamiento

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para la madre. Según la farmacocinética, la N-acetilcisteína debe eliminarse casi por completo 30 horas después de la administración; las mujeres que amamantan pueden considerar la posibilidad de extraer y desechar la leche materna durante 30 horas después de la administración. Los ensayos clínicos en los que se administró Nacetilcisteína + Simeticona como preparación a endoscopia de vías digestivas altas, no incluyeron mujeres lactando y por tanto debe considerarse a este grupo, fuera de la indicación del medicamento.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar un sachet 30 minutos antes del procedimiento de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA).

Mezclar el sachet con 80 mL de agua y beber inmediatamente.

Condición de venta: Venta Libre

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
- Inserto Versión 01 allegada mediante radicado No. 20221139876
- Información para Prescribir Versión 01 allegada mediante radicado No. 20221139876

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que ninguno de los dos principios activos tiene indicación para el uso solicitado y que la información allegada no logra demostrar que la asociación propuesta alcance una eficacia mayor que el uso solo de simeticona, los resultados de los estudios aportados son heterogéneos, Elva y cols (2016) reportan un ensayo clínico controlado en el que en los grupos que recibieron simeticona o simeticona más N-acetilcisteína los endoscopistas calificaron mejor la visualización de la mucosa de la vía digestiva alta; las diferencias entre simeticona versus simeticona más N-acetilcisteína numéricamente favorecen al grupo que recibió simeticona; adicionalmente, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la determinación de hallazgos anormales en esófago, estómago y duodeno entre los grupos de comparación.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Neale y cols (2013) presentan los resultados de un estudio clínico controlado en el que muestran que la asociación disminuye el volumen medio de lavado con agua requerido para obtener una mucosa clara en 12.1 ml y reduce el tiempo del procedimiento en 2 minutos, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Otros estudios como los de Hosseini Asl MK, Sivandzadeh (2011), Chang y cols (2014) y Monrroi y cols (2017), entre otros, muestran resultados similares sin evidenciar diferencias significativas de la asociación frente al uso de simeticona.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional a lo aportado en este radicado que muestre las ventajas reales de la asociación propuesta “indicado para realizar una preparación previa a la endoscopia de vías digestivas altas” en vista de la incertidumbre que persiste sobre la justificación de la asociación.

Finalmente, la Sala solicita al interesado que aclare cuál es su forma farmacéutica y composición dado que en varios documentos se encuentran diferentes.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 ONUREG® 200 MG

Expediente : 20231389  
Radicado : 20221129667  
Fecha : 29/06/2022  
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de azacitidina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

ONUREG® (Azacitidina oral) está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y Advertencias**

**Toxicidad hematológica**

El tratamiento con Onureg® se puede asociar con neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades hematológicas. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. Se debe advertir a los pacientes con recuentos de plaquetas bajos que comuniquen los primeros signos o síntomas de sangrado. Se deben administrar tratamientos de soporte tales como antibióticos y/o antipiréticos para tratar la infección o la fiebre, y GCSF para la neutropenia, en función de las características individuales del paciente, la respuesta al tratamiento y de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

**Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg®. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con antieméticos durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con Onureg®. La diarrea se debe tratar inmediatamente tras observar los primeros síntomas. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades gastrointestinales.

**Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

**Intolerancia a la lactosa**

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

**Contenido de sodio**

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

**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %), diarrea (50,4 %), neutropenia (44,5 %), fatiga/astenia (44,1 %)5, estreñimiento (38,6 %), trombocitopenia (33,5 %), dolor abdominal (21,6 %)4, infección del tracto respiratorio (17%)2, artralgia (13,6 %), apetito disminuido (12,7 %), neutropenia febril (11,9 %), dolor de espalda (11,9 %), leucopenia (10,6 %), dolor en una extremidad (10,6 %) y neumonía (10,2 %).

Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neutropenia febril (6,8 %) y neumonía (5,1 %).

Se suspendió la administración de Onureg debido a una reacción adversa en el 6,8 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión son náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

Se interrumpió la administración debido a una reacción adversa en el 36,4 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración incluyen neutropenia (19,9 %), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4 %)1, leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) y dolor abdominal (2,1 %).

Se redujo la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis incluyeron neutropenia (5,5 %), diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestra la categoría de frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas en el estudio pivotal de fase 3 con Onureg. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con LMA que recibieron tratamiento de mantenimiento con Onureg

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Infecciones e infestaciones	<b>Muy frecuentes</b> Neumonía <sup>1, 6</sup> , infección del tracto respiratorio <sup>2</sup>  <b>Frecuentes</b> Influenza, infección del tracto urinario <sup>3</sup> , bronquitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia, trombocitopenia <sup>6</sup> , neutropenia febril <sup>6</sup> , leucopenia
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes</b> Ansiedad
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga/astenia <sup>5</sup>
Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Peso disminuido

<sup>a</sup> Todos los AA en, al menos, el 5,0 % de los pacientes en el grupo de Onureg y con una frecuencia de, al menos, un 2,0 % mayor que en el grupo de placebo.

1. Los términos agrupados incluyen neumonía, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía atípica, neumonía bacteriana y neumonía por hongos.

2. Los términos agrupados incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio e infección vírica del tracto respiratorio.

3. Los términos agrupados incluyen infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia* y cistitis.

4. Los términos agrupados incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y dolor gastrointestinal.

5. Los términos agrupados incluyen fatiga y astenia.

6 Reacciones adversas de las cuales al menos una se consideró potencialmente mortal (si el desenlace de la reacción fue la muerte, se incluye en casos mortales).

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Toxicidad hematológica

Los casos nuevos o empeoramiento de los mismos de grado 3 o mayor de neutropenia (41,1 %), trombocitopenia (22,5 %) o neutropenia febril (11,4 %) fueron reacciones adversas notificadas con frecuencia en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febril de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 19,9 %, el 10,6 % y el 1,7 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

##### Toxicidad gastrointestinal

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg. Se notificaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) y diarrea (50,4 %) en los pacientes tratados con Onureg. Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 5,1 % de los pacientes y se produjeron vómitos y náuseas de grado 3 o mayor en el 3,0 % y el 2,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 1,7 %, el 3,0 % y el 1,3 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

##### Interacciones

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con azacitidina.

En caso de administración concomitante con otros antineoplásicos, se recomienda precaución y monitorización ya que no se puede excluir un efecto farmacodinámico antagónico, aditivo o sinérgico. Estos efectos pueden depender de la dosis, la secuencia y la pauta de administración.

La administración junto con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) tuvo un efecto mínimo en la exposición a Onureg. Por lo tanto, no se requiere modificar la dosis al administrar Onureg junto con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que modifican el pH.

Un estudio in vitro de azacitidina con fracciones de hígado humano indicó que azacitidina no se metaboliza por las isoformas del citocromo P450 (CYPs). Por lo tanto, las interacciones con inductores o inhibidores de CYP se consideran improbables (ver sección 11.2).

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre el metabolismo de los sustratos del citocromo P450 son improbables (ver sección 11.2). No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes al administrar Onureg junto con sustratos de la glucoproteína P (gp P), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



OAT3, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Azacitidina no es un sustrato de la gp P, por lo que no se espera que interactúe con inductores o inhibidores de la gp P.

#### Poblaciones Especiales

##### Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Onureg en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratones y ratas han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 11.3). Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se recomienda utilizar Onureg durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario), ni en mujeres con capacidad de gestación que no estén utilizando anticonceptivos. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada mientras el paciente toma Onureg, se debe informar al paciente sobre el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Onureg.

##### Fertilidad

No hay datos en seres humanos acerca del efecto de azacitidina sobre la fertilidad. En animales, se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad masculina con el uso de azacitidina (ver sección 11.3). Antes de iniciar el tratamiento con Onureg, se debe aconsejar a los pacientes que quieran tener un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con Onureg se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos.

Los pacientes deben ser tratados con antieméticos 30 minutos antes de cada dosis de Onureg los 2 primeros ciclos de tratamiento. Se puede omitir la profilaxis con antieméticos tras 2 ciclos, si no se han producido náuseas y vómitos

#### Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de azacitidina por vía oral una vez al día. Cada ciclo repetido consta de un periodo de tratamiento de 14 días seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver las directrices sobre la modificación de la pauta posológica para casos de recaída de la enfermedad).

No se debe intercambiar Onureg con azacitidina inyectable debido a las diferencias en la exposición, la dosis y la pauta terapéutica. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

#### Análisis de laboratorio

Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento. Se recomienda asimismo monitorizar los recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante los 2 primeros ciclos (56 días), cada dos semanas durante los 2 ciclos siguientes tras el ajuste de la dosis y mensualmente a partir de entonces, antes de comenzar los ciclos de tratamiento posteriores.

#### Modificación de la pauta posológica debido a recaída de la enfermedad de LMA

En caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier periodo de 28 días. Se debe suspender el tratamiento con Onureg si se observa más de un 15 % de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o a discreción del médico.

#### Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas

Se recomienda seguir las directrices de modificación de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas en función de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver Tabla 1).

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1: Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Crterios*	Acción recomendada
Neutropenia de grado 4 o neutropenia de grado 3 con fiebre	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras la reducción de dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como GCSF, según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul>
Trombocitopenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 con sangrado	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Crterios*	Acción recomendada
<b>Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o mayor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como antieméticos y tratar la diarrea cuando aparezcan los síntomas (ver sección 5).</li><li>• Si el acontecimiento reaparece, interrumpir la administración hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>
<b>Otros acontecimientos no hematológicos de grado 3 o mayor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg y proporcionar asistencia médica según las recomendaciones locales. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Si la toxicidad reaparece, interrumpir el tratamiento con Onureg hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

\* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad son acordes a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.3 (NCI- CTCAE v4.3).

#### Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis de Onureg, o si no se toma a la hora habitual, se debe tomar la dosis lo antes posible el mismo día. A continuación, se debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día.

Si se vomita una dosis, no se debe tomar otra dosis el mismo día. En su lugar, se debe esperar a la hora habitual de administración de la dosis del día siguiente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





Se puede administrar Onureg a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin ajustar la dosis inicial.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BIL)  $\leq$  límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (BIL  $>$ 1,5 a 3 veces el LSN) e insuficiencia hepática grave (BIL  $>$ 3 veces el LSN) por si presentaran reacciones adversas, y se les debe ajustar la dosis adecuadamente (ver Tabla 1).

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Onureg se administra por vía oral.

Onureg se puede tomar con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas se deben tragar enteros con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben partir, triturar, disolver ni masticar

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 Diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221129667
- Información para Prescribir Versión Diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221129667

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado aporta evidencia clínica que sustenta la utilidad del producto en la indicación “...tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder". Allega estudio clínico fase III QUAZAR AML-001, en donde muestra diferencia en sobrevida global de 24.7 meses versus 14.8 meses frente a placebo y supervivencia libre de recurrencia (SRR) de 10.2 meses versus 4.8 meses frente a placebo, con una mediana de seguimiento de 41.2 meses; adicionalmente, el perfil de efectos adversos grado 3 y 4 es similar en los dos brazos excepto en el caso de neutropenia y neutropenia febril en donde el producto de referencia dobla al comparador. Por lo anterior, la Sala considera que, analizada la información allegada, el balance beneficio-riesgo es favorable.**

**Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:**

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene 200 mg de azacitidina**

**Forma farmacéutica: tableta recubierta**

**Indicaciones:**

**ONUREG® (Azacitidina oral) está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia.**

**Precauciones y Advertencias**

**Toxicidad hematológica**

**El tratamiento con Onureg® se puede asociar con neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades hematológicas. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. Se debe advertir a los pacientes con recuentos de plaquetas bajos que comuniquen los primeros signos o síntomas**

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de sangrado. Se deben administrar tratamientos de soporte tales como antibióticos y/o antipiréticos para tratar la infección o la fiebre, y GCSF para la neutropenia, en función de las características individuales del paciente, la respuesta al tratamiento y de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

#### **Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg®. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con antieméticos durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con Onureg®. La diarrea se debe tratar inmediatamente tras observar los primeros síntomas. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades gastrointestinales.

#### **Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

#### **Intolerancia a la lactosa**

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

#### **Contenido de sodio**

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

#### **Reacciones adversas**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %), diarrea (50,4 %), neutropenia (44,5 %), fatiga/astenia (44,1 %)5, estreñimiento (38,6 %), trombocitopenia (33,5 %), dolor abdominal (21,6 %)4, infección del tracto respiratorio (17%)2, artralgia (13,6 %), apetito disminuido (12,7 %), neutropenia febril (11,9 %), dolor de espalda (11,9 %), leucopenia (10,6 %), dolor en una extremidad (10,6 %) y neumonía (10,2 %).

Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neutropenia febril (6,8 %) y neumonía (5,1 %).

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se suspendió la administración de Onureg debido a una reacción adversa en el 6,8 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión son náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

Se interrumpió la administración debido a una reacción adversa en el 36,4 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración incluyen neutropenia (19,9 %), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4 %)<sup>1</sup>, leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) y dolor abdominal (2,1 %).

Se redujo la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis incluyeron neutropenia (5,5 %), diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestra la categoría de frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas en el estudio pivotal de fase 3 con Onureg. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con LMA que recibieron tratamiento de mantenimiento con Onureg



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía <sup>1, 6</sup> , infección del tracto respiratorio <sup>2</sup>  <u>Frecuentes</u> Influenza, infección del tracto urinario <sup>3</sup> , bronquitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia, trombocitopenia <sup>6</sup> , neutropenia febril <sup>6</sup> , leucopenia
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Ansiedad
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga/astenia <sup>5</sup>
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Peso disminuido

<sup>a</sup> Todos los AA en, al menos, el 5,0 % de los pacientes en el grupo de Onureg y con una frecuencia de, al menos, un 2,0 % mayor que en el grupo de placebo.

1. Los términos agrupados incluyen neumonía, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía atípica, neumonía bacteriana y neumonía por hongos.

2. Los términos agrupados incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio e infección vírica del tracto respiratorio.

3. Los términos agrupados incluyen infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia* y cistitis.

4. Los términos agrupados incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y dolorgastrointestinal.

5. Los términos agrupados incluyen fatiga y astenia.

6 Reacciones adversas de las cuales al menos una se consideró potencialmente mortal (si el desenlace de la reacción fue la muerte, se incluye en casos mortales).

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



### **Toxicidad hematológica**

Los casos nuevos o empeoramiento de los mismos de grado 3 o mayor de neutropenia (41,1 %), trombocitopenia (22,5 %) o neutropenia febril (11,4 %) fueron reacciones adversas notificadas con frecuencia en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febril de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 19,9 %, el 10,6 % y el 1,7 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

### **Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg. Se notificaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) y diarrea (50,4 %) en los pacientes tratados con Onureg. Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 5,1 % de los pacientes y se produjeron vómitos y náuseas de grado 3 o mayor en el 3,0 % y el 2,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 1,7 %, el 3,0 % y el 1,3 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con azacitidina.

En caso de administración concomitante con otros antineoplásicos, se recomienda precaución y monitorización ya que no se puede excluir un efecto farmacodinámico antagónico, aditivo o sinérgico. Estos efectos pueden depender de la dosis, la secuencia y la pauta de administración.

La administración junto con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) tuvo un efecto mínimo en la exposición a Onureg. Por lo tanto, no se requiere modificar la dosis al administrar Onureg junto con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que modifican el pH.

Un estudio in vitro de azacitidina con fracciones de hígado humano indicó que azacitidina no se metaboliza por las isoformas del citocromo P450 (CYPs). Por lo tanto, las interacciones con inductores o inhibidores de CYP se consideran improbables (ver sección 11.2).

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre el metabolismo de los sustratos del citocromo P450 son improbables (ver sección 11.2). No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes al administrar Onureg junto con sustratos de la glucoproteína P (gp P), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), transportadores de

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Azacidina no es un sustrato de la gp P, por lo que no se espera que interactúe con inductores o inhibidores de la gp P.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de Onureg en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratones y ratas han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 11.3). Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se recomienda utilizar Onureg durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario), ni en mujeres con capacidad de gestación que no estén utilizando anticonceptivos. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada mientras el paciente toma Onureg, se debe informar al paciente sobre el posible riesgo para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si azacidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Onureg.

#### **Fertilidad**

No hay datos en seres humanos acerca del efecto de azacidina sobre la fertilidad. En animales, se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad masculina con el uso de azacidina (ver sección 11.3). Antes de iniciar el tratamiento con Onureg, se debe aconsejar a los pacientes que quieran tener un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

**Vía de administración: oral**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



### **Dosificación y grupo etario:**

**El tratamiento con Onureg se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos.**

**Los pacientes deben ser tratados con antieméticos 30 minutos antes de cada dosis de Onureg los 2 primeros ciclos de tratamiento. Se puede omitir la profilaxis con antieméticos tras 2 ciclos, si no se han producido náuseas y vómitos**

### **Posología**

**La dosis recomendada es de 300 mg de azacitidina por vía oral una vez al día. Cada ciclo repetido consta de un periodo de tratamiento de 14 días seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).**

**Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver las directrices sobre la modificación de la pauta posológica para casos de recaída de la enfermedad).**

**No se debe intercambiar Onureg con azacitidina inyectable debido a las diferencias en la exposición, la dosis y la pauta terapéutica. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.**

### **Análisis de laboratorio**

**Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento. Se recomienda asimismo monitorizar los recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante los 2 primeros ciclos (56 días), cada dos semanas durante los 2 ciclos siguientes tras el ajuste de la dosis y mensualmente a partir de entonces, antes de comenzar los ciclos de tratamiento posteriores.**

### **Modificación de la pauta posológica debido a recaída de la enfermedad de LMA**

**En caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier periodo de 28 días. Se debe suspender el tratamiento con Onureg si se observa más de un 15 % de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o a discreción del médico.**

### **Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





Se recomienda seguir las directrices de modificación de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas en función de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver Tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Crterios*	Acción recomendada
Neutropenia de grado 4 o neutropenia de grado 3 con fiebre	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras la reducción de dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como GCSF, según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul>
Trombocitopenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 con sangrado	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Crterios*	Acción recomendada
Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como antieméticos y tratar la diarrea cuando aparezcan los síntomas (ver sección 5).</li><li>• Si el acontecimiento reaparece, interrumpir la administración hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>
Otros acontecimientos no hematológicos de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg y proporcionar asistencia médica según las recomendaciones locales. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Si la toxicidad reaparece, interrumpir el tratamiento con Onureg hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

\* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad son acordes a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.3 (NCI- CTCAE v4.3).

#### Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis de Onureg, o si no se toma a la hora habitual, se debe tomar la dosis lo antes posible el mismo día. A continuación, se debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día.

Si se vomita una dosis, no se debe tomar otra dosis el mismo día. En su lugar, se debe esperar a la hora habitual de administración de la dosis del día siguiente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se puede administrar Onureg a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin ajustar la dosis inicial.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BIL)  $\leq$  límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (BIL  $>$ 1,5 a 3 veces el LSN) e insuficiencia hepática grave (BIL  $>$ 3 veces el LSN) por si presentaran reacciones adversas, y se les debe ajustar la dosis adecuadamente (ver Tabla 1).

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Onureg se administra por vía oral.

Onureg se puede tomar con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas se deben tragar enteros con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben partir, triturar, disolver ni masticar

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica; 6.0.0.0.N10

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Diciembre 2021 y la información para prescribir Versión Diciembre 2021 allegados mediante radicado No. 20221129667.

#### 3.1.5.2 ONUREG® 300 MG

Expediente : 20231399  
Radicado : 20221129739  
Fecha : 29/06/2022  
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de azacitidina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

**Indicaciones:**

ONUREG® (Azacitidina oral) está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder.

**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y Advertencias**

**Toxicidad hematológica**

El tratamiento con Onureg® se puede asociar con neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades hematológicas. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. Se debe advertir a los pacientes con recuentos de plaquetas bajos que comuniquen los primeros signos o síntomas de sangrado. Se deben administrar tratamientos de soporte tales como antibióticos y/o antipiréticos para tratar la infección o la fiebre, y GCSF para la neutropenia, en función de las características individuales del paciente, la respuesta al tratamiento y de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

**Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg®. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con antieméticos durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con Onureg®. La diarrea se debe tratar inmediatamente tras observar los primeros síntomas. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades gastrointestinales.

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

#### Intolerancia a la lactosa

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

#### Contenido de sodio

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

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %), diarrea (50,4 %), neutropenia (44,5 %), fatiga/astenia (44,1 %)5, estreñimiento (38,6 %), trombocitopenia (33,5 %), dolor abdominal (21,6 %)4, infección del tracto respiratorio (17%)2, artralgia (13,6 %), apetito disminuido (12,7 %), neutropenia febril (11,9 %), dolor de espalda (11,9 %), leucopenia (10,6 %), dolor en una extremidad (10,6 %) y neumonía (10,2 %).

Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neutropenia febril (6,8 %) y neumonía (5,1 %).

Se suspendió la administración de Onureg debido a una reacción adversa en el 6,8 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión son náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

Se interrumpió la administración debido a una reacción adversa en el 36,4 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración incluyen neutropenia (19,9 %), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4 %)1, leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) y dolor abdominal (2,1 %).

Se redujo la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis incluyeron neutropenia (5,5 %), diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la Tabla 2 se muestra la categoría de frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas en el estudio pivotal de fase 3 con Onureg. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con LMA que recibieron tratamiento de mantenimiento con Onureg

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Infecciones e infestaciones	<b>Muy frecuentes</b> Neumonía <sup>1, 6</sup> , infección del tracto respiratorio <sup>2</sup>  <b>Frecuentes</b> Influenza, infección del tracto urinario <sup>3</sup> , bronquitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia, trombocitopenia <sup>6</sup> , neutropenia febril <sup>6</sup> , leucopenia
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes</b> Ansiedad
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga/astenia <sup>5</sup>
Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Peso disminuido

<sup>a</sup> Todos los AA en, al menos, el 5,0 % de los pacientes en el grupo de Onureg y con una frecuencia de, al menos, un 2,0 % mayor que en el grupo de placebo.

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Los términos agrupados incluyen neumonía, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía atípica, neumonía bacteriana y neumonía por hongos.
2. Los términos agrupados incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio e infección vírica del tracto respiratorio.
3. Los términos agrupados incluyen infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia* y cistitis.
4. Los términos agrupados incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y dolor gastrointestinal.
5. Los términos agrupados incluyen fatiga y astenia.
- 6 Reacciones adversas de las cuales al menos una se consideró potencialmente mortal (si el desenlace de la reacción fue la muerte, se incluye en casos mortales).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Toxicidad hematológica

Los casos nuevos o empeoramiento de los mismos de grado 3 o mayor de neutropenia (41,1 %), trombocitopenia (22,5 %) o neutropenia febril (11,4 %) fueron reacciones adversas notificadas con frecuencia en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febril de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 19,9 %, el 10,6 % y el 1,7 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

##### Toxicidad gastrointestinal

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg. Se notificaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) y diarrea (50,4 %) en los pacientes tratados con Onureg. Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 5,1 % de los pacientes y se produjeron vómitos y náuseas de grado 3 o mayor en el 3,0 % y el 2,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 1,7 %, el 3,0 % y el 1,3 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

##### Interacciones

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con azacitidina.

En caso de administración concomitante con otros antineoplásicos, se recomienda precaución y monitorización ya que no se puede excluir un efecto farmacodinámico antagónico, aditivo o sinérgico. Estos efectos pueden depender de la dosis, la secuencia y la pauta de administración.

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración junto con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) tuvo un efecto mínimo en la exposición a Onureg. Por lo tanto, no se requiere modificar la dosis al administrar Onureg junto con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que modifican el pH.

Un estudio in vitro de azacitidina con fracciones de hígado humano indicó que azacitidina no se metaboliza por las isoformas del citocromo P450 (CYPs). Por lo tanto, las interacciones con inductores o inhibidores de CYP se consideran improbables (ver sección 11.2).

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre el metabolismo de los sustratos del citocromo P450 son improbables (ver sección 11.2). No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes al administrar Onureg junto con sustratos de la glucoproteína P (gp P), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Azacitidina no es un sustrato de la gp P, por lo que no se espera que interactúe con inductores o inhibidores de la gp P.

#### Poblaciones Especiales

##### Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Onureg en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratones y ratas han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 11.3). Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se recomienda utilizar Onureg durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario), ni en mujeres con capacidad de gestación que no estén utilizando anticonceptivos. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada mientras el paciente toma Onureg, se debe informar al paciente sobre el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Onureg.

#### Fertilidad

No hay datos en seres humanos acerca del efecto de azacitidina sobre la fertilidad. En animales, se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad masculina con el uso de azacitidina (ver sección 11.3). Antes de iniciar el tratamiento con Onureg, se debe aconsejar a los pacientes que quieran tener un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o esperma.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Onureg se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos.

Los pacientes deben ser tratados con antieméticos 30 minutos antes de cada dosis de Onureg los 2 primeros ciclos de tratamiento. Se puede omitir la profilaxis con antieméticos tras 2 ciclos, si no se han producido náuseas y vómitos

#### Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de azacitidina por vía oral una vez al día. Cada ciclo repetido consta de un periodo de tratamiento de 14 días seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver las directrices sobre la modificación de la pauta posológica para casos de recaída de la enfermedad).

No se debe intercambiar Onureg con azacitidina inyectable debido a las diferencias en la exposición, la dosis y la pauta terapéutica. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

#### Análisis de laboratorio

Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento. Se recomienda asimismo monitorizar los recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante los 2 primeros ciclos (56 días), cada dos semanas durante los 2 ciclos siguientes

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tras el ajuste de la dosis y mensualmente a partir de entonces, antes de comenzar los ciclos de tratamiento posteriores.

#### Modificación de la pauta posológica debido a recaída de la enfermedad de LMA

En caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier periodo de 28 días. Se debe suspender el tratamiento con Onureg si se observa más de un 15 % de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o a discreción del médico.

#### Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas

Se recomienda seguir las directrices de modificación de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas en función de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver Tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Crterios*	Acción recomendada
Neutropenia de grado 4 o neutropenia de grado 3 con fiebre	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras la reducción de dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como GCSF, según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul>
Trombocitopenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 con sangrado	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Crterios*	Acción recomendada
<b>Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o mayor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como antieméticos y tratar la diarrea cuando aparezcan los síntomas (ver sección 5).</li><li>• Si el acontecimiento reaparece, interrumpir la administración hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>
<b>Otros acontecimientos no hematológicos de grado 3 o mayor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg y proporcionar asistencia médica según las recomendaciones locales. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Si la toxicidad reaparece, interrumpir el tratamiento con Onureg hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

\* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad son acordes a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.3 (NCI- CTCAE v4.3).

#### Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis de Onureg, o si no se toma a la hora habitual, se debe tomar la dosis lo antes posible el mismo día. A continuación, se debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día.

Si se vomita una dosis, no se debe tomar otra dosis el mismo día. En su lugar, se debe esperar a la hora habitual de administración de la dosis del día siguiente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se puede administrar Onureg a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin ajustar la dosis inicial.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BIL)  $\leq$  límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (BIL  $>$ 1,5 a 3 veces el LSN) e insuficiencia hepática grave (BIL  $>$ 3 veces el LSN) por si presentaran reacciones adversas, y se les debe ajustar la dosis adecuadamente (ver Tabla 1).

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

Onureg se administra por vía oral.

Onureg se puede tomar con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas se deben tragar enteros con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben partir, triturar, disolver ni masticar

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 Diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221129739
- Información para Prescribir Versión Diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221129739

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado aporta evidencia clínica que sustenta la utilidad del producto en la indicación “...tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder". Allega estudio clínico fase III QUAZAR AML-001, en donde muestra diferencia en sobrevida global de 24.7 meses versus 14.8 meses frente a placebo y supervivencia libre de recurrencia (SRR) de 10.2 meses versus 4.8 meses frente a placebo, con una mediana de seguimiento de 41.2 meses; adicionalmente, el perfil de efectos adversos grado 3 y 4 es similar en los dos brazos excepto en el caso de neutropenia y neutropenia febril en donde el producto de referencia dobla al comparador. Por lo anterior, la Sala considera que, analizada la información allegada, el balance beneficio-riesgo es favorable.**

**Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:**

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene 300 mg de azacitidina**

**Forma farmacéutica: tableta recubierta**

**Indicaciones:**

**ONUREG® (Azacitidina oral) está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que lograron una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos para trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), incluyendo aquellos que eligen no proceder.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia.**

**Precauciones y Advertencias**

**Toxicidad hematológica**

**El tratamiento con Onureg® se puede asociar con neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades hematológicas. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. Se debe advertir a los pacientes**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con recuentos de plaquetas bajos que comuniquen los primeros signos o síntomas de sangrado. Se deben administrar tratamientos de soporte tales como antibióticos y/o antipiréticos para tratar la infección o la fiebre, y GCSF para la neutropenia, en función de las características individuales del paciente, la respuesta al tratamiento y de acuerdo con las guías clínicas vigentes.

#### **Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg®. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con antieméticos durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con Onureg®. La diarrea se debe tratar inmediatamente tras observar los primeros síntomas. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg® para tratar las toxicidades gastrointestinales.

#### **Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

#### **Intolerancia a la lactosa**

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

#### **Contenido de sodio**

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

#### **Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %), diarrea (50,4 %), neutropenia (44,5 %), fatiga/astenia (44,1 %)5, estreñimiento (38,6 %), trombocitopenia (33,5 %), dolor abdominal (21,6 %)4, infección del tracto respiratorio (17%)2, artralgia (13,6 %), apetito disminuido (12,7 %), neutropenia febril (11,9 %), dolor de espalda (11,9 %), leucopenia (10,6 %), dolor en una extremidad (10,6 %) y neumonía (10,2 %).

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neutropenia febril (6,8 %) y neumonía (5,1 %).

Se suspendió la administración de Onureg debido a una reacción adversa en el 6,8 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión son náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

Se interrumpió la administración debido a una reacción adversa en el 36,4 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración incluyen neutropenia (19,9 %), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4 %), leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) y dolor abdominal (2,1 %).

Se redujo la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis incluyeron neutropenia (5,5 %), diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestra la categoría de frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas en el estudio pivotal de fase 3 con Onureg. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con LMA que recibieron tratamiento de mantenimiento con Onureg





Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía <sup>1, 6</sup> , infección del tracto respiratorio <sup>2</sup>  <u>Frecuentes</u> Influenza, infección del tracto urinario <sup>3</sup> , bronquitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia, trombocitopenia <sup>6</sup> , neutropenia febril <sup>6</sup> , leucopenia
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Ansiedad
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga/astenia <sup>5</sup>
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Peso disminuido

<sup>a</sup> Todos los AA en, al menos, el 5,0 % de los pacientes en el grupo de Onureg y con una frecuencia de, al menos, un 2,0 % mayor que en el grupo de placebo.

1. Los términos agrupados incluyen neumonía, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía atípica, neumonía bacteriana y neumonía por hongos.

2. Los términos agrupados incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio e infección vírica del tracto respiratorio.

3. Los términos agrupados incluyen infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia* y cistitis.

4. Los términos agrupados incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y dolor gastrointestinal.

5. Los términos agrupados incluyen fatiga y astenia.

6 Reacciones adversas de las cuales al menos una se consideró potencialmente mortal (si el desenlace de la reacción fue la muerte, se incluye en casos mortales).

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Toxicidad hematológica

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los casos nuevos o empeoramiento de los mismos de grado 3 o mayor de neutropenia (41,1 %), trombocitopenia (22,5 %) o neutropenia febril (11,4 %) fueron reacciones adversas notificadas con frecuencia en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febril de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 19,9 %, el 10,6 % y el 1,7 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

#### **Toxicidad gastrointestinal**

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg. Se notificaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) y diarrea (50,4 %) en los pacientes tratados con Onureg. Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 5,1 % de los pacientes y se produjeron vómitos y náuseas de grado 3 o mayor en el 3,0 % y el 2,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 1,7 %, el 3,0 % y el 1,3 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg.

#### **Interacciones**

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con azacitidina.

En caso de administración concomitante con otros antineoplásicos, se recomienda precaución y monitorización ya que no se puede excluir un efecto farmacodinámico antagónico, aditivo o sinérgico. Estos efectos pueden depender de la dosis, la secuencia y la pauta de administración.

La administración junto con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) tuvo un efecto mínimo en la exposición a Onureg. Por lo tanto, no se requiere modificar la dosis al administrar Onureg junto con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que modifican el pH.

Un estudio *in vitro* de azacitidina con fracciones de hígado humano indicó que azacitidina no se metaboliza por las isoformas del citocromo P450 (CYPs). Por lo tanto, las interacciones con inductores o inhibidores de CYP se consideran improbables (ver sección 11.2).

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre el metabolismo de los sustratos del citocromo P450 son improbables (ver sección 11.2). No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes al administrar Onureg junto con sustratos de la glucoproteína P (gp P), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptidos transportadores de aniones

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Azacidina no es un sustrato de la gp P, por lo que no se espera que interactúe con inductores o inhibidores de la gp P.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de Onureg en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratones y ratas han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 11.3). Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se recomienda utilizar Onureg durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario), ni en mujeres con capacidad de gestación que no estén utilizando anticonceptivos. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada mientras el paciente toma Onureg, se debe informar al paciente sobre el posible riesgo para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si azacidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Onureg.

#### **Fertilidad**

No hay datos en seres humanos acerca del efecto de azacidina sobre la fertilidad. En animales, se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad masculina con el uso de azacidina (ver sección 11.3). Antes de iniciar el tratamiento con Onureg, se debe aconsejar a los pacientes que quieran tener un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o esperma.

**Vía de administración: oral**

**Dosificación y grupo etario:**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**El tratamiento con Onureg se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos.**

**Los pacientes deben ser tratados con antieméticos 30 minutos antes de cada dosis de Onureg los 2 primeros ciclos de tratamiento. Se puede omitir la profilaxis con antieméticos tras 2 ciclos, si no se han producido náuseas y vómitos**

#### **Posología**

**La dosis recomendada es de 300 mg de azacitidina por vía oral una vez al día. Cada ciclo repetido consta de un periodo de tratamiento de 14 días seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).**

**Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver las directrices sobre la modificación de la pauta posológica para casos de recaída de la enfermedad).**

**No se debe intercambiar Onureg con azacitidina inyectable debido a las diferencias en la exposición, la dosis y la pauta terapéutica. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.**

#### **Análisis de laboratorio**

**Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento. Se recomienda asimismo monitorizar los recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante los 2 primeros ciclos (56 días), cada dos semanas durante los 2 ciclos siguientes tras el ajuste de la dosis y mensualmente a partir de entonces, antes de comenzar los ciclos de tratamiento posteriores.**

#### **Modificación de la pauta posológica debido a recaída de la enfermedad de LMA**

**En caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier periodo de 28 días. Se debe suspender el tratamiento con Onureg si se observa más de un 15 % de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o a discreción del médico.**

#### **Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas**

**Se recomienda seguir las directrices de modificación de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas en función de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver Tabla 1).**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1: Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Crterios*	Acción recomendada
Neutropenia de grado 4 o neutropenia de grado 3 con fiebre	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras la reducción de dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como GCSF, según esté clínicamente indicado (ver sección 5).</li></ul>
Trombocitopenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 con sangrado	<p><u>Primera aparición</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li></ul> <p><u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Crterios*	Acción recomendada
Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Utilizar tratamiento de soporte como antieméticos y tratar la diarrea cuando aparezcan los síntomas (ver sección 5).</li><li>• Si el acontecimiento reaparece, interrumpir la administración hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>
Otros acontecimientos no hematológicos de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir el tratamiento con Onureg y proporcionar asistencia médica según las recomendaciones locales. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor.</li><li>• Si la toxicidad reaparece, interrumpir el tratamiento con Onureg hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg.</li><li>• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.</li><li>• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.</li></ul>

\* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad son acordes a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.3 (NCI- CTCAE v4.3).

#### Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis de Onureg, o si no se toma a la hora habitual, se debe tomar la dosis lo antes posible el mismo día. A continuación, se debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día.

Si se vomita una dosis, no se debe tomar otra dosis el mismo día. En su lugar, se debe esperar a la hora habitual de administración de la dosis del día siguiente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

##### Insuficiencia renal

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Se puede administrar Onureg a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin ajustar la dosis inicial.**

#### **Insuficiencia hepática**

**No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BIL)  $\leq$  límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST).**

**Se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (BIL  $>$ 1,5 a 3 veces el LSN) e insuficiencia hepática grave (BIL  $>$ 3 veces el LSN) por si presentaran reacciones adversas, y se les debe ajustar la dosis adecuadamente (ver Tabla 1).**

#### **Población pediátrica**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de Onureg en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.**

#### **Forma de administración**

**Onureg se administra por vía oral.**

**Onureg se puede tomar con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas se deben tragar enteros con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben partir, triturar, disolver ni masticar**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica; 6.0.0.0.N10**

**Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Diciembre 2021 y la información para prescribir Versión Diciembre 2021 allegados mediante radicado No. 20221129739.**

### **3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**

#### **3.1.6.1 AXIM FLUMAX GRIPA NOCHE**

Expediente : 20231162  
Radicado : 20221126857  
Fecha : 28/06/2022  
Interesado : VIVUNT PHARMA COLOMBIA S.A.S

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Composición:**

Cada capsula blanda contiene acetaminofén 325 mg, dextrometorfano bromhidrato 10 mg, doxilamina succinato 6,25 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

**Indicaciones:**

Tratamiento sintomático del resfriado común

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, la Doxilamina o el Dextrometorfano o cualquier componente de la formulación.

**Precauciones y Advertencias**

Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Este medicamento puede causar mareos, somnolencia o visión borrosa. No conducir ni utilizar maquinaria, ni haga ninguna actividad que requiera la vigilancia o una visión clara hasta que esté seguro de que puede realizar estas actividades de manera segura. Evite las bebidas alcohólicas. El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardiacos, dolor estomacal, problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina). Se recomienda precaución si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite (evite estas sustancias en su dieta). Durante el emvarqazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Esta medicina puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

**Reacciones adversas**

Por lo regular el acetaminofén es bien tolerado en las dosis terapéuticas recomendadas, si bien surgen a veces erupciones y otras reacciones alérgicas. El efecto adverso agudo más grave en las sobredosis de acetaminofén es la necrosis hepática, que puede ser fatal

**Interacciones**

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





El acetaminofén puede interactuar con medicamentos tales como warfarina, isoniazida (INH), carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, medicamentos contra el dolor, la fiebre, la tos y los resfriados y las fenotiazinas. Ya que algunas tabletas de acetaminofén podrían estar endulzadas con aspartame, una sustancia que produce fenilalanina, es importante que si este es el caso estas tabletas no se den a personas que sufran de la enfermedad llamada fenilcetonuria. Efectos Adversos: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca / nariz / garganta puede ocurrir. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Aunque en la mayor proporción de pacientes este medicamento no tiene efectos secundarios graves, informe a su médico de inmediatamente si cualquiera de estos efectos secundarios poco comunes pero graves aparecen: cambios mentales / anímicos (como confusión, alucinaciones), temblores, dificultad para orinar; ritmo cardíaco acelerado / lento / irregular, convulsiones. Reacción alérgica severa (erupción cutánea, picazón / inflamación (especialmente en cara / lengua / garganta), mareos intensos, dificultad para respirar.

#### Poblaciones Especiales

Este medicamento no se debe usar en niños menores de 12 años.

En embarazo y lactancia: se debe consultar previamente con el médico tratante.

Contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

- Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 1 cápsula blandas cada 4 a 6 horas
- No exceder de 6 cápsulas en 24 horas

Condición de venta: Venta libre.

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 concentración con fines de obtención de registro sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra:

- **Que no hay correspondencia entre el nombre del producto “AXIM FLUMAX GRIPA NOCHE” y la posología propuesta y que de acuerdo con el contenido de uno de los componentes (doxilamina), antihistamínico fuertemente sedante**

Acta No. 03 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el medicamento debe ser administrado por la noche como lo sugiere el nombre comercial.

La Sala recomienda incluir en precauciones y advertencias el siguiente texto:

- El dextrometorfano es un antagonista de NMDA de baja afinidad no competitivo y un agonista del receptor sigma-1 cuyo potencial de adicción, tolerancia o dependencia física no ha sido estudiado de forma sistemática en animales ni seres humanos. Sin embargo, se han notificado casos de abuso de dextrometorfano, predominantemente entre adolescentes.
- Dada la posibilidad de que se produzca abuso de dextrometorfano, los médicos deben evaluar a los pacientes para determinar antecedentes de abuso de sustancias y observarlos muy de cerca para determinar signos de mal uso o de abuso (por ejemplo, aparición de tolerancia, aumento de las dosis, conducta de búsqueda de droga).

La Sala solicita al interesado corrige el siguiente texto:

- Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

Adicionalmente, la Sala llama la atención sobre los reportes relacionados con el riesgo de abuso y adicción relacionados con el opioide “dextrometorfano” y la disponibilidad de su uso en condición de venta libre, por lo cual solicita al interesado información sobre la seguridad de su formulación.

La Sala solicita al interesado allegar el formato diligenciado el Formato de Evaluación y Presentación de La Evaluación Farmacológica Para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración Para Medicamentos De Síntesis -SEM (ASS-RSA-FM080), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

Siendo las 16:00 del día 03 de febrero de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO  
PABON**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos (E)  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO  
ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 03 de 2023 SEM  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA