

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 14 DE 2023

SESIÓN ORDINARIA DEL 04, 05 Y 06 DE SEPTIEMBRE DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.6.6 ALLEANCE

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias

El sulfato de atropina al 0.01% es de uso exclusivo tópico oftálmico, no debe ser ingerido o inyectado. Además, debe ser utilizado únicamente bajo prescripción médica por un oftalmólogo, quien se asegurará de que el paciente cuente con revisiones y seguimiento continuos y adecuados durante el período mínimo de tratamiento, que comprende de 6 meses a 1 año.

Elevación de la presión sanguínea

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

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

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

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con enfermedad renal o hepática.

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

Precauciones en población pediátrica.

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

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

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

El sulfato de atropina a su concentración al 1% no se recomienda en niños menores de 3 meses, y el uso en niños menores de 3 años deberá ser limitado a no más de una gota por ojo por día. La seguridad y eficacia en niños por encima de 3 meses de la solución de sulfato de atropina al 1% se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados. Antes de usar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el sello de seguridad esté intacto. Después, arránquelo para abrir el frasco.

Reacciones adversas

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

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

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

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

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

7% también presentaron fotofobia a una concentración de 0.25% mientras que ninguno de los participantes a la concentración de 0.1% presentó fotofobia.

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

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

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

Interacciones

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

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

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

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

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

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

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

Dosificación y grupo etario

Posología

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

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega estudios realizados principalmente en población asiática con tiempos de seguimientos entre 2 y 5 años. Hay en curso tres estudios para los cuales están disponibles publicaciones de resultados: dos con resultados positivos para la indicación y otro en el que no encontraron diferencias significativas. En estos estudios se evidenció mayor respuesta en pacientes europeos de raza blanca. El conjunto de información clínica disponible permite concluir que atropina retrasa la progresión de la miopía en niños en forma dosis dependiente, que existe fenómeno de rebote cuya magnitud es inversamente proporcional a la dosis utilizada, al igual que los eventos adversos conocidos de atropina. La Sala considera que existe incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo a largo plazo, no es claro si el uso de atropina desde la infancia modifica la severidad de la miopía al final del crecimiento del ojo, no son claras la edad más adecuada de inicio del tratamiento, ni la dosis óptima que parece variar según el grupo étnico y posiblemente otros factores, ni cual sería el tiempo de uso más apropiado, ni la frecuencia y severidad de los efectos adversos que pueden aparecer en córnea, cristalino y retina con el uso prolongado de atropina en dosis bajas. Por tanto, recomienda solicitar al interesado información clínica adicional que contribuya a resolver la incertidumbre sobre eficacia y seguridad a largo plazo.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 SOMESE® 0.25 MG TABLETAS

Expediente : 41586

Radicado : 20191151983 / 20201067259

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 30/03/2020
Interesado : Pfizer S.A.S. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada tableta contiene 0.25 mg de triazolam

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:
Hipnótico

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a cualquier componente de la formulación del producto. Está contraindicada la coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH. Advertencias y precauciones: miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto, se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, revisar la respuesta al Auto No. 2019014915 allegada por el interesado frente a los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- IPP basado en CDS versión 8.0_v2 de Junio 12 de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Nueva dosificación:

Es importante personalizar la dosificación de las tabletas de triazolam a fin de obtener el máximo beneficio con sus efectos y para ayudar a evitar de manera significativa sus efectos adversos. La dosis recomendada para la mayoría de los adultos es de 0,25 mg antes de acostarse. Una dosis de 0,125 mg puede ser suficiente para pacientes seleccionados. La dosis de 0,5 mg deberá reservarse para aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a una dosis más baja.

Duración del tratamiento:

Triazolam debe usarse principalmente para el tratamiento ocasional a corto plazo del insomnio, generalmente durante un período máximo de 7 a 10 días.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no debe exceder las dos semanas. El proceso de retiro gradual se adaptará individualmente a cada paciente. El tratamiento durante más de dos semanas no debe realizarse sin una reevaluación de la condición del paciente. Cuando comienza el tratamiento, puede ser útil informar al paciente que será por un período de tiempo limitado, así como explicar exactamente cómo se debe reducir gradualmente la dosis.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de la aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad que podría causar la aparición de tales síntomas durante el período de retirada del tratamiento. Existe evidencia de que, en el caso de las benzodiazepinas de acción corta, los síntomas de abstinencia de drogas también pueden aparecer durante el intervalo de dosificación, especialmente en el caso de dosis altas.

En pacientes geriátricos y/o debilitados, el rango de la dosificación recomendada es 0,125 mg – 0,25 mg. La terapia deberá iniciarse a 0,125 mg en esta clase de pacientes. Tal como sucede con todas las medicaciones, deberá usarse la dosis efectiva más baja.

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de triazolam en personas menores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones:

Triazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a cualquier componente de la formulación del producto.

Se contraindica la coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol, nefazodona e inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Nuevas advertencias y precauciones:

Miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto, se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

Deberá tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con deterioro de la función hepática, insuficiencia pulmonar severa, o apnea durante el sueño. En pacientes con función respiratoria deteriorada, se han reportado de manera poco frecuente depresión respiratoria y apnea.

En pacientes de edad avanzada y/o debilitados, se recomienda iniciar el tratamiento con triazolam a la dosis de 0,125 mg a fin de disminuir la posibilidad de desarrollo de sobredosis, mareos, o deterioro de la coordinación. En otros adultos, la dosis recomendada es de 0,25 mg. Debido a que triazolam puede causar sedación (somnolencia, mareo, ataxia y/o incoordinación) y depresión del SNC, los pacientes, particularmente los pacientes ancianos, están en alto riesgo de sufrir caídas.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deberá advertirse a los pacientes de abstenerse de tomar triazolam en circunstancias en donde no sea posible dormir una noche completa ni la eliminación del medicamento por el cuerpo antes de que necesiten estar nuevamente activos y funcionales, p.ej., un vuelo nocturno de menos de 7 a 8 horas, debido a que se han reportado episodios amnésicos en tales situaciones.

El desarrollo de dependencia es bajo si se utiliza triazolam a las dosis recomendadas y en tratamientos de corto plazo. Sin embargo, tal como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de desarrollar dependencia se incrementa con el uso de dosis altas y durante largos períodos de tiempo y se incrementará aún más en pacientes que tengan antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Síntomas de abstinencia: Una vez que se ha desarrollado la dependencia, la interrupción repentina del tratamiento se acompaña de la aparición de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden incluir: dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, estrés, inquietud, confusión e irritabilidad. Los siguientes signos y síntomas pueden ocurrir en casos severos: desrealización, despersonalización, hiperacusia, hormigueo e hipoestesia en extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote: puede producirse un síndrome de transición al interrumpir la administración del tratamiento hipnótico, por lo que los síntomas que conducen al tratamiento con benzodiazepinas (insomnio) pueden reaparecer con mayor intensidad. Este síndrome puede estar acompañado de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Dado que el riesgo de fenómenos de abstinencia / rebote es mayor después de la abrupta retirada del tratamiento, se recomienda una abstinencia gradual de la sustancia farmacológica.

Tolerancia: después de un uso continuado durante varias semanas, puede desarrollarse una pérdida en la eficacia del efecto hipnótico de las benzodiazepinas.

Si bien las benzodiazepinas no son agentes depresogénicos, pueden estar asociados con depresión mental la cual puede o no estar asociada con ideación suicida o intentos reales de suicidio. Esto ocurre de una manera muy poco frecuente e impredecible. Por lo tanto, triazolam deberá usarse con cautela y el tamaño de la prescripción deberá limitarse en aquellos pacientes con signos y síntomas de un desorden depresivo o con tendencias suicidas.

Tal como sucede con otras benzodiazepinas y medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central (SNC), se han reportado en muy raras ocasiones con el uso de triazolam tres grupos de síntomas idiosincráticos, los cuales pueden superponerse: síntomas amnésicos (amnesia anterógrada con comportamiento apropiado o inapropiado); estados confusionales (desorientación, pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, y/o embotamiento de la conciencia); y un estado agitacional (inquietud, irritabilidad y excitación). Frecuentemente, otros factores pueden contribuir con dichas reacciones idiosincráticas; p.ej., ingesta concomitante de alcohol u otros medicamentos, privación del sueño, y un estado premórbido anormal, etc.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha informado de eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño como “conducir dormido” (es decir, conducir un automóvil sin estar completamente despierto luego de tomar un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) en pacientes que no están completamente despiertos después de tomar un sedante-hipnótico, incluido el triazolam. Estos y otros eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño se pueden presentar con los sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam, sólo en dosis terapéuticas. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con sedantes-hipnóticos parece aumentar el riesgo de dichos comportamientos, al igual que el uso de sedantes-hipnóticos en dosis que sobrepasan la máxima dosis recomendada. Debido al riesgo que corren el paciente y la comunidad, la suspensión del uso de los sedantes-hipnóticos se debe considerar como una opción firme en pacientes que informan dichos eventos.

Se ha informado de reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, incluidos pocos casos mortales de anafilaxia, en pacientes que reciben triazolam. Se ha informado de casos de angioedema que involucra la lengua, la glotis o la laringe en pacientes que han tomado la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam.

Fertilidad, embarazo y la lactancia.

Es inconsistente la información disponible sobre teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y el comportamiento luego de un tratamiento con benzodiazepinas. Existen evidencias provenientes de algunos estudios iniciales realizados con otros miembros de la familia de las benzodiazepinas en el sentido de que la exposición *in útero* puede estar asociada con malformaciones fetales. Los últimos estudios realizados con esta clase de medicamentos no han proporcionado evidencias claras acerca del desarrollo de cualquier tipo específico de defecto. Se ha reportado que los niños expuestos a las benzodiazepinas durante la etapa final del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto presentan ya sea el síndrome de infante flotante (floppy) o síntomas de abstinencia neonatales. En caso de que se use el triazolam durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo mientras sigue un tratamiento con triazolam, la paciente deberá recibir advertencias acerca de los peligros potenciales para el feto.

Triazolam no deberá usarse en madres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

Debe advertirse a los pacientes de abstenerse de conducir vehículos u otras maquinarias peligrosas al siguiente día de haber tomado la dosis nocturna de triazolam, hasta que se establezca que no se presentan somnolencia o mareos durante las horas del día.

Nuevas interacciones:

Las benzodiazepinas producen un efecto depresor aditivo sobre el SNC, que incluye depresión respiratoria, cuando se coadministran con opioides, alcohol u otros depresores del SNC.

Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas en aquellos casos en que se administre triazolam junto con medicamentos que interfieran con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente, la citocromo P450 3A4) pueden incrementar la concentración de triazolam e intensificar su actividad. Los compuestos que inducen CYP3A4 pueden disminuir la concentración de triazolam y disminuir su actividad. La información proveniente de estudios clínicos con triazolam, estudios *in vitro* con triazolam, y estudios clínicos con medicamentos con un metabolismo similar al del triazolam suministran evidencias de grados variables de interacción y de la posible interacción del triazolam con cierto número de medicamentos. Con base en el grado de interacción y el tipo de información disponible, se suministran a continuación las siguientes recomendaciones:

- Está contraindicada la administración simultánea de triazolam con ketoconazol, itraconazol, y nefazodona.
- Las interacciones que involucran los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y triazolam son complejas y dependen del tiempo. Las bajas dosis a corto plazo del ritonavir produjeron una gran insuficiencia en la depuración del triazolam (menos del 4% de los valores de control), prolongó su vida media de eliminación y aumentó sus efectos clínicos. Se contraindica la coadministración de triazolam con inhibidores de la proteasa del VIH.
- No se recomienda la coadministración de triazolam con otros antimicóticos del tipo de los azoles.

La administración concomitante con jugo de toronja ha demostrado un aumento en la biodisponibilidad de triazolam.

- Se aconseja tomar medidas de precaución tendientes a reducir la dosis en caso de que se coadministre triazolam con cimetidina o con antibióticos macrólidos tales como eritromicina, claritromicina, y troleandomicina.
- Se recomienda cautela al coadministrar triazolam con isoniazida, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem, y verapamilo.
- La rifampicina y la carbamazepina inducen CYP3A4. Por lo tanto, la efectividad del triazolam puede disminuir significativamente durante el tratamiento con rifampicina o carbamazepina. Se recomienda precaución cuando triazolam se administra conjuntamente con inductores de CYP3A4.
- La administración conjunta de aprepitant y triazolam puede producir una potenciación de los efectos clínicos, debido a la inhibición del enzima CYP3A4. Esta interacción puede requerir una disminución de la dosis de triazolam.
- Efavirenz inhibe el metabolismo oxidativo de triazolam y puede tener efectos que supongan una amenaza para la vida, como la prolongación de la sedación y depresión respiratoria. Como medida de precaución, el tratamiento concomitante está contraindicado.

Finalmente, en relación con la modificación de la redacción de la indicación que el interesado propone en la IPP, la Sala considera pertinente que la indicación quede claro

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que es para manejo del insomnio en pacientes adultos a corto plazo (máximo 7 a 10 días) y recomienda que se realice el trámite correspondiente de modificación de indicaciones, para que el texto de la IPP coincida con el de registro sanitario, allegando los soportes respectivos. Por lo anterior, recomienda negar la IPP basado en CDS versión 8.0_v2 de Junio 12 de 2019, allegada mediante radicado No. 20201067259.

3.1.9.2 DEFAL® GOTAS SUSPENSION

Expediente : 20040111
Radicado : 20201162791 / 20211251264
Fecha : 26/11/2021
Interesado : Faes Farma S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada ml contiene 22.75000 mg de deflazacort

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:
Terapia corticosteroide sistémica

Contraindicaciones:

Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que usen drogas quimioterapéuticas. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluar la respuesta al Auto No. 2021014925 allegada por el interesado con el fin de continuar con el estudio de la ficha técnica e Inserto Versión Septiembre 2020.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología:

6 mg de deflazacort posee una equivalencia terapéutica aproximada a 5 mg de prednisona. Es importante señalar que el requerimiento corticosteroideo es variable y que, por lo tanto, la posología debe ser individualizada, teniendo en cuenta la patología y la respuesta terapéutica del paciente.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis inicial en el adulto puede variar entre 6 y 90 mg/día y en el niño entre 0,25 y 1,5 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad a tratar y de la evolución de la misma. Tal dosis inicial deberá mantenerse o modificarse a fin de obtener una respuesta clínica satisfactoria.

La dosis de mantenimiento debe ser siempre la mínima capaz de controlar la sintomatología. La reducción de la posología debe ser siempre gradual, con el fin de permitir la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipofisario.

Defal gotas orales en suspensión tiene especial interés en pediatría, dada la comodidad de administración y su aceptación, incluso en lactantes (1 gota contiene 1 mg de deflazacort). No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia de deflazacort en niños menores de 2 meses.

Forma de administración:
Vía oral.

En las gotas orales en suspensión, deberá agitarse el frasco antes de su empleo. La suspensión a administrar puede diluirse inmediatamente antes de la toma en agua azucarada o en bebidas no carbónicas.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El empleo de corticoides cuya duración supere la de un tratamiento de sustitución o de emergencia de corto plazo está contraindicado en los siguientes casos:
Úlcera péptica, infecciones bacterianas y víricas como tuberculosis activa, herpes simplex ocular, herpes zoster (fase virémica), varicela, así como en las infecciones micóticas sistémicas y en el período pre y post-vacunal.

Nuevas advertencias y precauciones:

En los siguientes casos, debe tenerse especial precaución antes de decidirse a comenzar un tratamiento glucocorticoideo:

Cardiopatías o insuficiencia cardíaca congestiva (excepto en el caso de que exista carditis reumática activa), hipertensión, enfermedades tromboembólicas, infecciones (debe instituirse tratamiento antiinfeccioso adecuado), gastritis o esofagitis, diverticulitis, colitis ulcerosa si existe riesgo de perforación o de infección piógena, anastomosis intestinal reciente, diabetes mellitus, inestabilidad emocional o tendencia psicótica, epilepsia, glaucoma, hipotiroidismo y cirrosis (en estos dos últimos casos puede verse potenciado el efecto de los glucocorticoides).

Las situaciones estresantes (tales como infecciones, traumatismos o cirugía) pueden requerir un aumento de la dosis.

Durante el curso de un tratamiento prolongado y a dosis elevadas se debe controlar una posible alteración del balance electrolítico y adecuar, si es oportuno, el aporte de sodio y de potasio.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Alteraciones visuales

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

Tras la suspensión del tratamiento, puede persistir durante meses una insuficiencia suprarrenal secundaria relativa, por lo que se debe evitar la suspensión brusca de tratamientos prolongados con el fin de disminuir el riesgo de síndrome de retirada de corticoides. Cuando se produzca cualquier situación de estrés que se manifieste durante este período, debe instaurarse un adecuado tratamiento hormonal. En tales situaciones la secreción mineralocorticoide puede comprometerse y puede ser oportuno suministrar, concomitantemente, sales y/o mineralocorticoides.

Un “síndrome de abstinencia” al esteroide, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, se puede producir también tras la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se piensa que estos efectos se producen debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a los niveles bajos de glucocorticoides.

Puesto que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se debe evitar la administración de glucocorticoides en pacientes con esta enfermedad.

Existe un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

Los corticosteroides pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a aquellos en terapia con corticosteroides a largo plazo a la diabetes mellitus.

Los corticoesteroides aumentan la susceptibilidad a la infección, pueden enmascarar signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede reducirse la resistencia corporal y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones por cualquier patógeno, incluyendo las infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, inmunidad humoral o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser graves y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden presentar una evolución más seria o incluso fatal en niños no inmunes o adultos en terapia con corticosteroides.

Se ha informado sarcoma de Kaposi en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad, y depresión grave hasta claras manifestaciones psicóticas. Por otra parte, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden agravarse por causa de la administración de corticoesteroides. Se pueden producir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente severas a causa de los esteroides sistémicos. Los síntomas típicos surgen en el plazo de unos pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento.

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados que presentan factores existentes de riesgo cardiovascular a efectos cardiovasculares adicionales, en el caso de que se utilicen altas dosis y ciclos prolongados.

Los esteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con hipertensión.

Se ha descrito miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticoesteroides, con alta frecuencia en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como bloqueadores neuromusculares (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios, y puede conducir a cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de creatinquinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de la suspensión de los corticoesteroides puede tardar semanas o años.

La osteoporosis se asocia generalmente a la administración a largo plazo y altas dosis de glucocorticoides. Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con osteoporosis.

Se ha informado trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, a causa de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes que presenten o que puedan estar predispuestos a presentar trastornos tromboembólicos.

Los corticoesteroides deberán administrarse con cautela en colitis ulcerativa no específica, principalmente cuando exista la probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con la utilización de deflazacort. Se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con deflazacort ante los primeros síntomas de erupción

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cutánea, lesiones en mucosas u otros signos de hipersensibilidad. Si el paciente ha desarrollado reacciones de alergia/hipersensibilidad, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, no se debe reiniciar el tratamiento con deflazacort en ningún momento.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión acerca del riesgo/beneficio en cada caso individual, la cual va desde la dosis y duración del tratamiento hasta si se debe administrar una terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides a fin de controlar la condición bajo tratamiento y, cuando la reducción en la posología sea posible, esta debe ser gradual.

El uso prolongado de glucocorticoides en los niños puede detener su crecimiento y desarrollo.

Advertencias sobre excipientes

Gotas orales en suspensión:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

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

Uso en deportistas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No existe evidencia suficiente acerca de la seguridad en mujeres embarazadas. La administración de corticosteroides en animales preñados puede causar anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo paladar hendido y retraso en el crecimiento intrauterino.

En consecuencia, existe un riesgo, aunque pequeño, de que aparezcan tales efectos en el feto, por lo que el uso de deflazacort durante el embarazo en humanos requiere que los beneficios sean sopesados frente a los posibles riesgos.

Lactancia:

Los glucocorticoides se excretan por la leche y pueden producir la detención del crecimiento y la inhibición de la producción endógena de esteroides, por lo que no se aconseja su utilización durante la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas interacciones:

La administración concomitante con antiinflamatorios no esteroideos puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales.

Los niveles séricos de salicilatos pueden disminuir durante el tratamiento con glucocorticoides, y elevarse a niveles tóxicos cuando dicho tratamiento se interrumpe sin ajuste a la dosis de los primeros.

Los diuréticos depletors de potasio pueden potenciar la hipokalemia de los glucocorticoides, mientras que los digitálicos pueden potenciar la posibilidad de arritmias asociadas a hipokalemia. Puede ser preciso el aumento de la dosis de los antidiabéticos.

La rifampicina, los barbitúricos y la fenitoína pueden acelerar el metabolismo de los glucocorticoides, por lo que, en pacientes estabilizados en tratamiento glucocorticoideo, la adición - o la retirada - de dichos fármacos puede requerir el ajuste de la dosis de corticoide.

En los pacientes con miastenia gravis, los anticolinesterásicos pueden interaccionar con los glucocorticoides y producir debilidad muscular severa.

En pacientes tratados con corticosteroides sistémicos, la utilización de fármacos relajantes musculares no despolarizantes puede resultar en una prolongación del efecto relajante.

Los glucocorticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, y también pueden potenciar la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas.

En pacientes con hipoprotrombinemia se aconseja prudencia al asociar ácido acetilsalicílico y corticosteroides.

Pueden disminuir los niveles séricos de yodo ligado a las proteínas y los de tiroxina (T4), así como la captación del I.

Los corticosteroides pueden aumentar o disminuir los efectos de los anticoagulantes.

El efecto de los corticosteroides puede verse aumentado en mujeres por la administración concomitante de estrógenos o anticonceptivos orales, por lo que la dosis de corticosteroides en alguno de estos casos puede ser reducida.

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

Nuevas reacciones adversas:

- **Trastornos del sistema inmunológico: Mayor susceptibilidad a las infecciones.**

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos gastrointestinales: Úlcera péptica, perforación de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, pancreatitis aguda (sobretudo en niños).
- Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, vértigo, hipomanía, insomnio, depresión, euforia e hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral en niños.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Adelgazamiento de la piel, estrías y acné.
- Trastornos cardíacos y vasculares: Hipertensión, edema, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, depleción de potasio y retención de sodio.
- Trastornos endocrinos: Insuficiencia adrenal relativa, que puede persistir hasta 1 año después de abandonar un tratamiento prolongado, aumento de peso con distribución cushingoide y cara de luna llena, amenorrea, diabetes mellitus, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disminución del crecimiento en niños.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Miopatía (en pacientes tratados con corticosteroides sistémicos, especialmente durante tratamientos a altas dosis y tras tratamientos prolongados, el empleo de fármacos relajantes musculares no despolarizantes puede precipitar una miopatía aguda), necrosis ósea aséptica, osteoporosis.
- Trastornos oculares: Cataratas subcapsulares posteriores, principalmente en niños, y aumento de la presión intraocular.
Con una frecuencia no conocida: visión borrosa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis:

No se han descrito casos de intoxicación con Defal; de cualquier forma, si eso se produjera se aconsejan medidas sintomáticas.

La administración por vía oral de dosis elevadas de corticosteroides durante un período prolongado de tiempo puede conducir a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal.

La sala recomienda al interesado que debe ajustar la ficha técnica e inserto versión septiembre 2020 al presente concepto.

La indicación presentada en la ficha técnica e inserto, versión septiembre 2020, coincide con lo aprobado mediante Acta No. 18 de 2014 numeral 3.3.9 SEMPB. La Sala ratifica las indicaciones conceptuadas en la mencionada Acta.

3.1.9.3 MIGRINON® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20005954
Radicado : 20201163455 / 20211270552
Fecha : 03/12/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S. A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada tableta cubierta con película (tableta recubierta) contiene dipirona (metamizol sódico) ep 100% 300.00000 mg, isometepteno mucato usp 100% 30.00000 mg, cafeína anhidra usp 100% 30.00000 mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico, antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diferentes tipos de dolor de cabeza y dolor tipo cólico.

Contraindicaciones:

Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, migrinon® tabletas debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas. Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a los demás componentes de la fórmula del producto. Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa. El uso de migrinon® tabletas se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica. El uso de migrinon® tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años. Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias. Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno pacientes con porfiria. Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. Después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético. Tercer trimestre del embarazo. Neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización. Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable. Úlcera péptica insuficiencia hepática o renal grave.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2021014928 allegada por el interesado, en la cual solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de dosificación
 - Modificación de advertencias y precauciones
 - Modificación de interacciones
 - Información para prescripción: CO_MIGRINON CAF30 ISOME30 METAM300MG_TAB_PI_L
- Fecha de revisión 26 de noviembre del 2021

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.1.9.4 NIMBIUM ®INYECTABLE 10 MG

Expediente : 208099
Radicado : 20221252947
Fecha : 02/12/2022
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S.

Composición:

Cada ampolla de 5 ml contiene cisatracurio besilato equivalente a cisatracurio base 10 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia para administración intravenosa. La inyección está indicada para ser utilizada durante procedimientos quirúrgicos u otros y en cuidados intensivos. Se usa como adjunto de la anestesia general, o de la sedación en la unidad de cuidado intensivo para relajar la musculatura esquelética y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

Contraindicaciones:

Cisatracurio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cisatracurio, atracurio o ácido bencenosulfénico.

advertencias y precauciones especiales de empleo:

características específicas del producto: cisatracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la conciencia o sobre el umbral del dolor.

se debe tener precaución cuando se administre cisatracurio a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares.

cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. en consecuencia, cisatracurio carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardíaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg en estos pacientes.

anormalidades graves de tipo ácido base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.

no existe información sobre el empleo de cisatracurio en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

no se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28 °C). como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

no se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si cisatracurio va a ser administrado a este tipo de pacientes.

cisatracurio es hipotónico y no se debe administrar en la línea de percusión de una transfusión sanguínea.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión v. Jul2021 allegado mediante radicado No. 20221252947
- Información para prescribir versión v. Jul2021 allegado mediante radicado 20221252947

Nueva dosificación

Nimbium sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de anestesistas o de otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares. Se debe disponer de instalaciones para la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial adecuada.

Por favor, téngase en cuenta que Nimbium no se debe mezclar en la misma jeringa o administrarse al mismo tiempo a través de la misma aguja, que una emulsión inyectable de propofol o con soluciones alcalinas como tiopentona sódica.

Nimbium no contiene conservante antimicrobiano y se debe utilizar en un único paciente.

Recomendación de monitorización

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda el control de la función neuromuscular durante el empleo de Nimbium con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

Uso por inyección intravenosa en bolus

Posología en adultos

Intubación traqueal. La dosis recomendada de intubación de Nimbium para adultos es de 0,15 mg/kg (peso corporal). Esta dosis proporciona condiciones buenas/excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la administración de Nimbium, tras la inducción de la anestesia con propofol.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis más elevadas acortarán el tiempo de aparición del bloqueo neuromuscular.

La tabla 1 resume los datos farmacodinámicos medios al administrarse Nimbium a dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporal) a pacientes adultos sanos durante anestesia con opiáceos (tiopentona/fentanilo/midazolam) o con propofol.

Tabla 1: Datos farmacodinámicos medios tras la administración de distintas dosis de cisatracurio

Dosis inicial de Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión T1* (minutos)	Tiempo hasta supresión T1* máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1* (minutos)
0,1	Opiáceos	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiáceos	2,4	2,9	65
0,4	Opiáceos	1,5	1,9	91

*T1 respuesta de contracción muscular única, así como el primer componente de la respuesta Tren-de- cuatro del músculo abductor del pulgar tras estimulación eléctrica supramáxima del nervio cubital.

La anestesia con enflurano o isoflurano puede aumentar la duración clínicamente eficaz de una dosis inicial de Nimbium hasta en un 15%.

Mantenimiento. Se puede prolongar el bloqueo neuromuscular con dosis de mantenimiento de Nimbium. Una dosis de 0,03 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular adicional clínicamente eficaz durante la anestesia con opiáceos o propofol.

Las dosis consecutivas de mantenimiento no conducen a prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea. Una vez comienza la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis administrada de Nimbium. Durante la anestesia con opiáceos o propofol, las medianas de los tiempos para una recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 13 y 30 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium es fácilmente reversible con dosis estándar de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio T4:T1 $\geq$ 0,7) son, aproximadamente, de 4 y 9 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 10% de la recuperación T1.

Posología en pacientes pediátricos

Intubación traqueal (pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años): Al igual que en adultos, la dosis de intubación recomendada de Nimbium es de 0,15 mg/kg (peso corporal) administrada rápidamente durante 5 a 10 segundos. Esta dosis produce condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección de

Nimbium. Los datos farmacodinámicos correspondientes a esta dosis se presentan en las tablas 2, 3 y 4.

Nimbium no ha sido estudiado para intubación de pacientes pediátricos de Clase ASA III-IV. Se dispone de un número limitado de datos relativos al uso de Nimbium en niños con menos de 2 años de edad sometidos a cirugía mayor o prolongada.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, Nimbium presenta una duración clínicamente eficaz más corta, así como un perfil de recuperación espontánea más rápido que en el caso de los adultos sometidos a condiciones anestésicas similares. Se observaron pequeñas diferencias en las características farmacodinámicas entre los intervalos de edades de 1 mes a 11 meses y de 1 a 12 años, diferencias que se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Niños con edades comprendidas entre 1 y 11 meses

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,15	Halotano	1,4	2,0	52
0,15	Opiáceos	1,4	1,9	47

Tabla 3: Niños con edades comprendidas entre 1 y 12 años

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,15	Halotano	2,3	3,0	43
0,15	Opiáceos	2,6	3,6	38

Cuando Nimbium no es necesario para la intubación: se puede utilizar una dosis de menos de 0,15 mg/kg.

En la tabla 4 se incluyen los datos farmacodinámicos correspondientes a las dosis de 0,08 y 0,1mg/kg en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 12 años:

Tabla 4: Niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,08	Halotano	1,7	2,5	31
0,1	Opiáceos	1,7	2,8	28

No se ha estudiado en pacientes pediátricos la administración de Nimbium tras suxametonio.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cabe esperar que halotano prolongue la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbium en hasta un 20%. No se dispone de información sobre el uso de Nimbium en niños durante la anestesia con otros agentes anestésicos fluorocarbonados halogenados, pero es de esperar que estos fármacos también prolonguen la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbium.

Mantenimiento (pacientes pediátricos con edades entre 2 y 12 años). El bloqueo neuromuscular puede prolongarse con dosis de mantenimiento de Nimbium. En niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años, una dosis de 0,02 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz adicional durante la anestesia con halotano. Dosis de mantenimiento consecutivas no conducen a una prolongación progresiva del efecto.

No existen datos suficientes que permitan realizar una recomendación específica sobre dosis de mantenimiento en niños con menos de 2 años de edad. Sin embargo, datos muy limitados procedentes de los ensayos clínicos en niños de menos de 2 años de edad sugieren que una dosis de mantenimiento de 0,03 mg/kg puede prolongar el bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz durante un periodo de hasta 25 minutos durante la anestesia con opiáceos.

Recuperación espontánea. Una vez que se inicia la recuperación del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis de Nimbium administrada. Durante la anestesia llevada a cabo con opiáceos o halotano, las medianas de los tiempos para la recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 11 y 28 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium es fácilmente reversible con dosis estándares de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio T4:T1 $\geq 0,7$) son, aproximadamente, 2 y 5 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 13% de recuperación T1.

Uso en perfusión intravenosa

Posología en adultos y niños de 2 a 12 años

Se puede conseguir el mantenimiento del bloqueo neuromuscular por perfusión de Nimbium. Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 3 $\mu\text{g/kg}$ (peso corporal) /min (0,18 mg/kg/h) para restablecer el 89 - 99% de supresión T1 tras la evidencia de recuperación espontánea. Tras un periodo inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 $\mu\text{g/kg}$ (peso corporal) /min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo en este intervalo en la mayoría de los pacientes.

Puede precisarse una reducción de la velocidad de perfusión hasta en un 40% cuando Nimbium se administre durante anestesia con isoflurano o enflurano.

La velocidad de perfusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución de perfusión, del grado deseado de bloqueo neuromuscular y del peso del paciente. La tabla 5 presenta pautas para la administración de Nimbium no diluido.

Tabla 5: Velocidad de perfusión de Nimbium 2 mg/ml

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis ($\mu\text{g/kg/min}$)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

La perfusión continua de Nimbium a una velocidad en equilibrio no está relacionada con una disminución o aumento progresivo del efecto de bloqueo neuromuscular.

Tras la interrupción de la perfusión de Nimbium tiene lugar la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, a una velocidad comparable a la que sigue a la administración de un único bolus.

Posología en neonatos (con menos de 1 mes de edad)

No se recomienda la utilización de Nimbium en recién nacidos ya que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Posología en ancianos

No se precisan alteraciones en la dosificación en el caso de pacientes ancianos. En estos pacientes, Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes adultos, pero, como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, puede que la acción se inicie algo más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se precisan alteraciones de dosificación en pacientes con fallo renal. En estos pacientes, Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función renal normal, pero puede que la aparición de la acción tenga lugar ligeramente más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren alteraciones posológicas en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. En estos pacientes Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función hepática normal pero la acción puede aparecer ligeramente más deprisa.

Posología en pacientes con enfermedad cardiovascular

Administrado por inyección rápida en bolus (durante 5 a 10 segundos) a pacientes adultos con enfermedad cardiovascular grave (New York Heart Association Clase I-III) sometidos a cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG), Nimbium no se ha relacionado con efectos cardiovasculares clínicamente significativos a ninguna de las dosis estudiadas (hasta 0,4 mg/kg (8xDE95) inclusive). No obstante, se dispone de datos limitados con dosis superiores a 0,3 mg/kg en este grupo de pacientes.

Nimbium no se ha estudiado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

Posología en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Nimbium puede ser administrado en bolus y/o perfusión a pacientes adultos en la UCI.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para pacientes adultos en UCI, se recomienda una velocidad de perfusión inicial de Nimbium de 3 µg/kg (peso corporal) /min (0,18 mg/kg/h). Puede existir una amplia variación entre pacientes en cuanto a los requerimientos de dosis pudiendo éstos aumentar o disminuir con el tiempo. En los estudios clínicos, la velocidad media de perfusión fue de 3 µg/kg/min [intervalo 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporal) /min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)]. La tabla 6 proporciona directrices para la administración de Nimbium (5 mg/ml) solución inyectable sin diluir.

La mediana del tiempo necesario para la recuperación espontánea completa tras una perfusión de larga duración (hasta 6 días) de Nimbium en pacientes en UCI, fue de aproximadamente 50 minutos.

Tabla 6: Velocidad de perfusión de Nimbium 5 mg/ml solución inyectable

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

El perfil de recuperación tras perfusiones de Nimbium a pacientes de UCI es independiente de la duración de la perfusión

Nuevas precauciones o advertencias

Características específicas del producto

Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la consciencia o sobre el umbral del dolor. Nimbium sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de anestesistas o médicos familiarizados con el empleo y acción de agentes bloqueantes neuromusculares. Es necesario disponer de medios para intubación traqueal, mantenimiento de la ventilación pulmonar y oxigenación arterial adecuada.

Se debe tener precaución cuando se administre Nimbium a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares.

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, Nimbium carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardiaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg de Nimbium en estos pacientes.

Anormalidades graves de tipo ácido-base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existe información sobre el empleo de Nimbium en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28°C). Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si Nimbium va a ser administrado a este tipo de pacientes.

Nimbium es hipotónico y no se debe administrar en la línea de perfusión de una transfusión sanguínea.

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Cuando se administra a animales de laboratorio a dosis elevadas, laudanosina, un metabolito de cisatracurio y atracurio, se ha relacionado con hipotensión pasajera y, en algunas especies, con efectos cerebrales excitatorios. En las especies animales más sensibles, estos efectos ocurrieron a concentraciones plasmáticas de laudanosina similares a las observadas en algunos pacientes de UCI tras una perfusión prolongada de atracurio.

En concordancia con la menor velocidad de perfusión requerida con cisatracurio, las concentraciones plasmáticas de laudanosina representan aproximadamente un tercio de las encontradas tras la perfusión de atracurio.

Raramente se han comunicado casos de crisis en pacientes en UCI que hayan recibido atracurio y otros agentes. Estos pacientes normalmente presentaban una o más patologías predisponentes a las crisis (por ejemplo, trauma craneal, encefalopatía hipóxica, edema cerebral, encefalitis vírica, uremia). No se ha establecido una relación causal con laudanosina.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Nimbium en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos de Nimbium sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Nimbium no debería utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si cisatracurio o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sin embargo, debido a la corta semivida, no se prevé una influencia en el lactante si la madre retoma la lactancia después de que los efectos de la sustancia hayan desaparecido. Como medida de precaución, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y se recomienda no dar el pecho durante las siguientes cinco semividas de eliminación del cisatracurio (es decir, durante aproximadamente 3 horas después de administrar la última dosis o terminar la perfusión de cisatracurio).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

Nuevas Reacciones Adversas

Los datos obtenidos de ensayos clínicos internos se han usado para determinar la frecuencia de las reacciones adversas desde muy frecuentes a poco frecuentes.

Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

<i>Datos de ensayos clínicos</i>
<u>Trastornos cardiacos</u>

Frecuentes	Bradicardia
<u>Trastornos vasculares</u>	
Frecuentes	Hipotensión
Poco frecuentes	Rubor cutáneo
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Poco frecuentes	Erupción
<i>Datos post-comercialización</i>	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Muy raras	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico
Se han observado reacciones anafilácticas de gravedad variable tras la administración de agentes bloqueantes neuromusculares, incluido el shock anafiláctico. Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves en pacientes a los que se les administró Nimbium junto con uno o más agentes anestésicos.	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Muy raras	Miopatía, debilidad muscular
Han tenido lugar algunos informes de debilidad muscular y/o miopatía tras el uso prolongado de relajantes musculares en pacientes gravemente enfermos en la UCI. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides al mismo tiempo. Estos efectos se han comunicado con poca frecuencia en asociación con Nimbium, no habiéndose establecido una relación causal.	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muchos fármacos han demostrado influir en la magnitud y/o duración de la acción de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, incluyendo los siguientes:

Incremento del efecto:

Por agentes anestésicos como enflurano, isoflurano, halotano (ver sección 4.2) y ketamina, por otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes o por otros fármacos como antibióticos (incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina), fármacos antiarrítmicos (incluyendo propranolol, bloqueantes de los canales del calcio, lidocaína, procainamida y quinidina), diuréticos (incluyendo furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida), sales de magnesio y litio y bloqueantes ganglionares (trimetafán, hexametonio).

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; podría producirse una mayor sensibilidad a agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Tales fármacos incluyen varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenonol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La administración de suxametonio para prolongar los efectos de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes puede conducir a un bloqueo prolongado y complejo cuya reversión por agentes anticolinesterásicos puede ser difícil.

Disminución del efecto:

Se observa un menor efecto después de la administración previa crónica de fenitoína o carbamazepina.

El tratamiento con anticolinesterasas, normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, donepezilo, puede acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con cisatracurio.

Ningún efecto:

La administración previa de suxametonio carece de efecto sobre la duración del bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium en bolus o sobre los requerimientos en la velocidad de perfusión.

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nimbium sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de anestelistas o de otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares. Se debe disponer de instalaciones para la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial adecuada.

Por favor, téngase en cuenta que Nimbium no se debe mezclar en la misma jeringa o administrarse al mismo tiempo a través de la misma aguja, que una emulsión inyectable de propofol o con soluciones alcalinas como tiopentona sódica.

Nimbium no contiene conservante antimicrobiano y se debe utilizar en un único paciente.

Recomendación de monitorización

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda el control de la función neuromuscular durante el empleo de Nimbium con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

Uso por inyección intravenosa en bolus

Posología en adultos

Intubación traqueal. La dosis recomendada de intubación de Nimbium para adultos es de 0,15 mg/kg (peso corporal). Esta dosis proporciona condiciones buenas/excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la administración de Nimbium, tras la inducción de la anestesia con propofol.

Dosis más elevadas acortarán el tiempo de aparición del bloqueo neuromuscular.

La tabla 1 resume los datos farmacodinámicos medios al administrarse Nimbium a dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporal) a pacientes adultos sanos durante anestesia con opiáceos (tiopentona/fentanilo/midazolam) o con propofol.

Tabla 1: Datos farmacodinámicos medios tras la administración de distintas dosis de cisatracurio

Dosis inicial de Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión T1* (minutos)	Tiempo hasta supresión T1* máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1* (minutos)
0,1	Opiáceos	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiáceos	2,4	2,9	65
0,4	Opiáceos	1,5	1,9	91

*T1 respuesta de contracción muscular única, así como el primer componente de la respuesta Tren-de- cuatro del músculo abductor del pulgar tras estimulación eléctrica supramáxima del nervio cubital.

La anestesia con enflurano o isoflurano puede aumentar la duración clínicamente eficaz de una dosis inicial de Nimbium hasta en un 15%.

Mantenimiento. Se puede prolongar el bloqueo neuromuscular con dosis de mantenimiento de Nimbium. Una dosis de 0,03 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular adicional clínicamente eficaz durante la anestesia con opiáceos o propofol.

Las dosis consecutivas de mantenimiento no conducen a prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea. Una vez comienza la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis administrada de Nimbium. Durante la anestesia con opiáceos o propofol, las medianas de los tiempos para una recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 13 y 30 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium es fácilmente reversible con dosis estándar de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio T4:T1 $\geq$ 0,7) son, aproximadamente, de 4 y 9 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 10% de la recuperación T1.

Posología en pacientes pediátricos

Intubación traqueal (pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años): Al igual que en adultos, la dosis de intubación recomendada de Nimbium es de 0,15 mg/kg (peso corporal) administrada rápidamente durante 5 a 10 segundos. Esta dosis produce condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección de Nimbium. Los datos farmacodinámicos correspondientes a esta dosis se presentan en las tablas 2, 3 y 4.

Nimbium no ha sido estudiado para intubación de pacientes pediátricos de Clase ASA III-IV. Se dispone de un número limitado de datos relativos al uso de Nimbium en niños con menos de 2 años de edad sometidos a cirugía mayor o prolongada.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, Nimbium presenta una duración clínicamente eficaz más corta, así como un perfil de recuperación espontánea más rápido que en el caso de los adultos sometidos a condiciones anestésicas similares. Se observaron pequeñas diferencias en las características farmacodinámicas entre los intervalos de edades de 1 mes a 11 meses y de 1 a 12 años, diferencias que se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Niños con edades comprendidas entre 1 y 11 meses

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,15	Halotano	1,4	2,0	52
0,15	Opiáceos	1,4	1,9	47

Tabla 3: Niños con edades comprendidas entre 1 y 12 años

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,15	Halotano	2,3	3,0	43
0,15	Opiáceos	2,6	3,6	38

Cuando Nimbium no es necesario para la intubación: se puede utilizar una dosis de menos de 0,15 mg/kg.

En la tabla 4 se incluyen los datos farmacodinámicos correspondientes a las dosis de 0,08 y 0,1mg/kg en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 12 años:

Tabla 4: Niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años

Dosis inicial De Nimbium mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (minutos)	Tiempo Hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,08	Halotano	1,7	2,5	31
0,1	Opiáceos	1,7	2,8	28

No se ha estudiado en pacientes pediátricos la administración de Nimbium tras suxametonio.

Cabe esperar que halotano prolongue la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbium en hasta un 20%. No se dispone de información sobre el uso de Nimbium en niños durante la anestesia con otros agentes anestésicos fluorocarbonados halogenados, pero es de esperar que estos fármacos también prolonguen la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbium.

Mantenimiento (pacientes pediátricos con edades entre 2 y 12 años). El bloqueo neuromuscular puede prolongarse con dosis de mantenimiento de Nimbium. En niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años, una dosis de 0,02 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz adicional durante la anestesia con halotano. Dosis de mantenimiento consecutivas no conducen a una prolongación progresiva del efecto.

No existen datos suficientes que permitan realizar una recomendación específica sobre dosis de mantenimiento en niños con menos de 2 años de edad. Sin embargo, datos muy limitados procedentes de los ensayos clínicos en niños de menos de 2 años de edad sugieren que una dosis de mantenimiento de 0,03 mg/kg puede prolongar el bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz durante un periodo de hasta 25 minutos durante la anestesia con opiáceos.

Recuperación espontánea. Una vez que se inicia la recuperación del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis de Nimbium administrada. Durante la anestesia llevada a cabo con opiáceos o halotano, las medianas de los tiempos para la recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 11 y 28 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium es fácilmente reversible con dosis estándares de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio T4:T1 $\geq$ 0,7) son, aproximadamente, 2 y 5 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 13% de recuperación T1.

Uso en perfusión intravenosa

Posología en adultos y niños de 2 a 12 años

Se puede conseguir el mantenimiento del bloqueo neuromuscular por perfusión de Nimbium. Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 3 μ g/kg (peso corporal) /min (0,18 mg/kg/h) para restablecer el 89 - 99% de supresión T1 tras la evidencia de recuperación espontánea. Tras un periodo inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 μ g/kg (peso corporal) /min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo en este intervalo en la mayoría de los pacientes.

Puede precisarse una reducción de la velocidad de perfusión hasta en un 40% cuando Nimbium se administre durante anestesia con isoflurano o enflurano.

La velocidad de perfusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución de perfusión, del grado deseado de bloqueo neuromuscular y del peso del paciente. La tabla 5 presenta pautas para la administración de Nimbium no diluido.

Tabla 5: Velocidad de perfusión de Nimbium 2 mg/ml

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis (μ g/kg/min)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

La perfusión continua de Nimbium a una velocidad en equilibrio no está relacionada con una disminución o aumento progresivo del efecto de bloqueo neuromuscular.

Tras la interrupción de la perfusión de Nimbium tiene lugar la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, a una velocidad comparable a la que sigue a la administración de un único bolus.

Posología en neonatos (con menos de 1 mes de edad)

No se recomienda la utilización de Nimbium en recién nacidos ya que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Posología en ancianos

No se precisan alteraciones en la dosificación en el caso de pacientes ancianos. En estos pacientes, Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes adultos, pero, como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, puede que la acción se inicie algo más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se precisan alteraciones de dosificación en pacientes con fallo renal. En estos pacientes, Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función renal normal, pero puede que la aparición de la acción tenga lugar ligeramente más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren alteraciones posológicas en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. En estos pacientes Nimbium presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función hepática normal pero la acción puede aparecer ligeramente más deprisa.

Posología en pacientes con enfermedad cardiovascular

Administrado por inyección rápida en bolus (durante 5 a 10 segundos) a pacientes adultos con enfermedad cardiovascular grave (New York Heart Association Clase I-III) sometidos a cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG), Nimbium no se ha relacionado con efectos cardiovasculares clínicamente significativos a ninguna de las dosis estudiadas (hasta 0,4 mg/kg (8xDE95) inclusive). No obstante, se dispone de datos limitados con dosis superiores a 0,3 mg/kg en este grupo de pacientes.

Nimbium no se ha estudiado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

Posología en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Nimbium puede ser administrado en bolus y/o perfusión a pacientes adultos en la UCI. Para pacientes adultos en UCI, se recomienda una velocidad de perfusión inicial de Nimbium de 3 µg/kg (peso corporal) /min (0,18 mg/kg/h). Puede existir una amplia variación entre pacientes en cuanto a los requerimientos de dosis pudiendo éstos aumentar o disminuir con el tiempo. En los estudios clínicos, la velocidad media de perfusión fue de 3 µg/kg/min [intervalo 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporal) /min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)]. La tabla 6 proporciona directrices para la administración de Nimbium (5 mg/ml) solución inyectable sin diluir.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La mediana del tiempo necesario para la recuperación espontánea completa tras una perfusión de larga duración (hasta 6 días) de Nimbium en pacientes en UCI, fue de aproximadamente 50 minutos.

Tabla 6: Velocidad de perfusión de Nimbium 5 mg/ml solución inyectable

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

El perfil de recuperación tras perfusiones de Nimbium a pacientes de UCI es independiente de la duración de la perfusión

Nuevas precauciones o advertencias

Características específicas del producto

Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la consciencia o sobre el umbral del dolor. Nimbium sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de anestesistas o médicos familiarizados con el empleo y acción de agentes bloqueantes neuromusculares. Es necesario disponer de medios para intubación traqueal, mantenimiento de la ventilación pulmonar y oxigenación arterial adecuada.

Se debe tener precaución cuando se administre Nimbium a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares.

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, Nimbium carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardíaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg de Nimbium en estos pacientes.

Anormalidades graves de tipo ácido-base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares. No existe información sobre el empleo de Nimbium en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28°C). Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si Nimbium va a ser administrado a este tipo de pacientes.

Nimbium es hipotónico y no se debe administrar en la línea de perfusión de una transfusión sanguínea.

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Cuando se administra a animales de laboratorio a dosis elevadas, laudanosina, un metabolito de cisatracurio y atracurio, se ha relacionado con hipotensión pasajera y, en algunas especies, con efectos cerebrales excitatorios. En las especies animales más sensibles, estos efectos ocurrieron a concentraciones plasmáticas de laudanosina similares a las observadas en algunos pacientes de UCI tras una perfusión prolongada de atracurio.

En concordancia con la menor velocidad de perfusión requerida con cisatracurio, las concentraciones plasmáticas de laudanosina representan aproximadamente un tercio de las encontradas tras la perfusión de atracurio.

Raramente se han comunicado casos de crisis en pacientes en UCI que hayan recibido atracurio y otros agentes. Estos pacientes normalmente presentaban una o más patologías predisponentes a las crisis (por ejemplo, trauma craneal, encefalopatía hipóxica, edema cerebral, encefalitis vírica, uremia). No se ha establecido una relación causal con laudanosina.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Nimbium en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos de Nimbium sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Nimbium no debería utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si cisatracurio o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sin embargo, debido a la corta semivida, no se prevé una influencia en el lactante si la madre retoma la lactancia después de que los efectos de la sustancia hayan desaparecido. Como medida de precaución, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y se recomienda no dar el pecho durante las siguientes cinco semividas de eliminación del cisatracurio (es decir, durante aproximadamente 3 horas después de administrar la última dosis o terminar la perfusión de cisatracurio).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

Nuevas Reacciones Adversas

Los datos obtenidos de ensayos clínicos internos se han usado para determinar la frecuencia de las reacciones adversas desde muy frecuentes a poco frecuentes.

Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

<i>Datos de ensayos clínicos</i>
<u>Trastornos cardiacos</u>

Frecuentes	Bradicardia
<u>Trastornos vasculares</u>	
Frecuentes	Hipotensión
Poco frecuentes	Rubor cutáneo
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Poco frecuentes	Erupción
<i>Datos post-comercialización</i>	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Muy raras	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico
Se han observado reacciones anafilácticas de gravedad variable tras la administración de agentes bloqueantes neuromusculares, incluido el shock anafiláctico. Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves en pacientes a los que se les administró Nimbium junto con uno o más agentes anestésicos.	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Muy raras	Miopatía, debilidad muscular
Han tenido lugar algunos informes de debilidad muscular y/o miopatía tras el uso prolongado de relajantes musculares en pacientes gravemente enfermos en la UCI. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides al mismo tiempo. Estos efectos se han comunicado con poca frecuencia en asociación con Nimbium, no habiéndose establecido una relación causal.	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muchos fármacos han demostrado influir en la magnitud y/o duración de la acción de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, incluyendo los siguientes:

Incremento del efecto:

Por agentes anestésicos como enflurano, isoflurano, halotano y ketamina, por otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes o por otros fármacos como antibióticos (incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina), fármacos antiarrítmicos (incluyendo propranolol, bloqueantes de los canales del calcio, lidocaína, procainamida y quinidina), diuréticos (incluyendo furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida), sales de magnesio y litio y bloqueantes ganglionares (trimetafán, hexametonio).

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; podría producirse una mayor sensibilidad a agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Tales fármacos incluyen varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenonol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La administración de suxametonio para prolongar los efectos de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes puede conducir a un bloqueo prolongado y complejo cuya reversión por agentes anticolinesterásicos puede ser difícil.

Disminución del efecto:

Se observa un menor efecto después de la administración previa crónica de fenitoína o carbamazepina.

El tratamiento con anticolinesterasas, normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, donepezilo, puede acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con cisatracurio.

Ningún efecto:

La administración previa de suxametonio carece de efecto sobre la duración del bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbium en bolus o sobre los requerimientos en la velocidad de perfusión.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión v. Jul2021 y la información para prescribir versión v. Jul2021 allegado mediante radicado 20221252947.

3.1.9.5 LOPERAMIDA CLORHIDRATO 2 MG

Expediente : 20046526
Radicado : 20211198054 / 20221254282
Fecha : 05/12/2022
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada comprimido contiene loperamida clorhidrato 2.00000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones
Antidiarreico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, pacientes en quienes debe evitarse la inhibición del peristaltismo intestinal, no debe usarse en niños menores de 12 años y ancianos. "este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022008054 emitido mediante Acta No. 5 de 2022 Numeral 3.1.9.14 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_LOPERAMIDA_TAB_REC_2mg_PIL_L CCDS V2 Fecha de revisión: 28/11/2022. (Auto 2022008054 de 15/09/2022 Alineado al acta 05 de 2022 (numeral 3.1.9.14)). Allegado mediante radicado No. 20221254282
- Información para Prescribir CO_LOPERAMIDA_TAB_REC_2mg_PI_L CCDS V2 Fecha de revisión: 28/11/2022. (Auto 2022008054 de 15/09/2022 Alineado al acta 05 de 2022 (numeral 3.1.9.14)). Allegado mediante radicado No. 20221254282

Nueva dosificación

Información para el prescriptor

Posología y forma de administración:

Posología

Dos comprimidos como dosis de ataque seguidas de un comprimido después de cada descarga hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

Interrumpa el tratamiento si no se producen más movimientos intestinales durante 24 horas.

Atención: no usar por más de 2 días. De hecho, durante los episodios repentinos de diarrea aguda, Loperamida Clorhidrato puede generalmente detener los síntomas en 48 horas.

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El producto está contraindicado para niños menores de 12 años.

Niños mayores de 12 años

2 mg de loperamida clorhidrato (1 comprimido) como dosis inicial, seguida de 2 mg de loperamida clorhidrato 1 comprimido) tras cada deposición diarreica. En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

Peso niño	Nº máximo de comprimidos por día
A partir de 27 Kg	Máximo 4 comprimidos
A partir de 34 Kg	Máximo 5 comprimidos
A partir de 40 Kg	Máximo 6 comprimidos
A partir de 47 Kg	Máximo 7 comprimidos

Modo de administración

deglutir el comprimido con un poco de agua. No la mastique.

Use este medicamento solo según las recomendaciones. No exceda las dosis recomendadas o la duración del tratamiento.

INSERTO

Cómo tomar loperamida clorhidrato

Tome este medicamento siguiendo exactamente las instrucciones del médico. En caso de dudas, consulte a su médico.

Los comprimidos se deben ingerir por vía oral con un poco de agua sin masticarlas.

El producto está contra indicado para niños menores de 12 años y en todo caso en los adolescentes debe ser ingerido con cautela (ver “niños y adolescentes”)

Niños y adolescentes mayores de 12 años

2 mg de loperamida clorhidrato (1 comprimido) como dosis inicial, seguida de 2 mg de loperamida clorhidrato 1 comprimido) tras cada deposición diarreica. En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

Peso niño	Nº máximo de comprimidos por día
A partir de 27 Kg	Máximo 4 comprimidos
A partir de 34 Kg	Máximo 5 comprimidos
A partir de 40 Kg	Máximo 6 comprimidos
A partir de 47 Kg	Máximo 7 comprimidos

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interrumpa el uso de Loperamida clorhidrato cuando las heces vuelvan a su estado normal o si no se producen movimientos intestinales durante 24 horas.

No use Loperamida clorhidrato por más de 2 días y, en todo caso, consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no muestra grandes mejorías luego de 2 días.

Si toma más Loperamida clorhidrato del recomendado

Si ha tomado demasiado Loperamida clorhidrato, comuníquese y de inmediato con su médico o con centro de salud.

Los síntomas pueden incluir: aumento de la frecuencia cardíaca, latido cardíaco irregular, alteraciones de la frecuencia cardíaca (estos síntomas pueden tener consecuencias potencialmente graves y peligrosas para la vida), rigidez muscular, movimientos no coordinados, somnolencia, dificultades para orinar o respiración débil, pupilas contraídas, bloqueo a nivel del tracto intestinal que impide la evacuación y disminución severa del Estado de conciencia y de la atención.

Respecto a los adultos, la reacción de los niños ante dosis elevadas de Loperamida clorhidrato es más fuerte. Si un niño ingiere el medicamento en dosis elevadas y manifiesta alguno de los síntomas anteriores, comuníquese de inmediato con el médico.

Por eso se recomienda mantener el producto fuera de su alcance. Si tiene alguna duda sobre esta medicina, consulte a su médico.

No exceda la dosis recomendada o la duración del tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

Información para el prescriptor

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia

No usar en niños menores de 12 años.

Además, Loperamida no debe ser usado en los siguientes casos:

- Presencia de sangre en las heces y fiebre alta;
- Inflamación del tracto inferior del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa o colitis pseudomembranosa luego de terapia antibiótica);
- Estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago);
- Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo Salmonella, Shigella y Campylobacter.
- En todos los casos donde se requiera evitar una inhibición de la motilidad intestinal. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Inserto

Lo que debe saber antes de tomar loperamida clorhidrato

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No tome Loperamida clorhidrato

- Si es alérgico al principio activo o cualquiera de los otros componentes de este medicamento
- Durante el embarazo o la lactancia (ver párrafo “embarazo y lactancia”);
- Si se expulsa sangre con las heces y tiene fiebre alta;
- Si sufre de una inflamación del intestino causada por el uso de antibióticos (colitis ulcerosa);
- Si sufre de estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago o el intestino);
- En todos los casos donde es necesario mantener las correctas funciones del intestino;
- Si se suministra a un niño menor de 12 años.
- Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo Salmonella, Shigella y Campylobacter.

Loperamida clorhidrato contiene lactosa: si el médico le ha diagnosticado intolerancia a algunos azúcares consúltelo antes de tomar este medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias

Información Para el prescriptor

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Durante la diarrea puede darse una pérdida de líquidos y electrolitos que puede requerir una adecuada rehidratación.

Los pacientes enfermos de colitis ulcerosa deben usar el medicamento con prudencia e interrumpir el tratamiento en caso de aparición de distensión abdominal.

Consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no presenta evidentes mejorías luego de 2 días.

Suspenda el uso del fármaco en caso de aparición de estreñimiento.

En casos de sobredosis, han sido evidenciados episodios cardíacos que incluyen la prolongación del QT y el del complejo QRS, torsade de pointes.

Algunos casos han tenido resultados fatales (ver párrafo 2.9). La sobredosis puede manifestar la presencia del síndrome de Brugada. Es oportuno que los pacientes no superen las dosis recomendadas y/o no extiendan la duración recomendada de la terapia. Los pacientes hepatopáticos deben tomar el fármaco bajo supervisión médica dado que el fármaco es inactivado por el hígado. La Loperamida Clorhidrato debe ser usada prudentemente en las personas jóvenes a causa de la gran variabilidad de la respuesta, en particular, los niños pueden manifestar más fácilmente una deshidratación que hace aún más variable la respuesta del fármaco.

Los pacientes que hayan seguido tratamientos con antibióticos en las semanas anteriores deben consultar a su médico antes de empezar el tratamiento con antidiarréicos.

Se han notificado casos de abuso y uso indebido de Loperamida, utilizado como sustituto de los opioides, en personas dependientes de opioides (ver sección 2.9).

Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas/ sustancias o cuando se usan en combinación con otras drogas con potencial de abuso.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada y en niños, se puede producir depleción de fluidos y electrolitos, lo que resalta la importancia que la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos y que la Loperamida puede ser un adyuvante para algunos casos; la deshidratación puede influir en la variabilidad de la respuesta a la loperamida. Los niños menores de 3 años, además, son especialmente sensibles a los efectos de tipo opiáceo sobre el SNC de la loperamida.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con Loperamida es sólo sintomático, la diarrea se debe tratar a partir de su causa, cuando esto sea posible

Los pacientes con SIDA deben discontinuar este producto al primer signo de distensión abdominal.

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que reciben loperamida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el medicamento; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de colecistectomía o pancreatitis.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes

Loperamida Clorhidrato contiene lactosa: los pacientes afectados por raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, por déficit de lactasa Lapp o de baja absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Inserto

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Loperamida clorhidrato si tiene antecedentes de abuso o dependencia de drogas.

Un ataque de diarrea puede causar una fuerte pérdida de líquidos y sales minerales que pueden deshidratarlo. Por eso en estos casos es necesario ingerir una cantidad elevada de líquidos.

Tome atenta nota y pida consejo a su médico antes de tomar Loperamida clorhidrato si:

- Tiene un dolor intenso y continuo o un dolor que empeora en el área del estómago o vómitos, consulte a un médico inmediatamente, ya que esto podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).
- Sufre de alguna inflamación en el intestino (colitis ulcerosa)
- Sufre de enfermedades del hígado;
- Ha tomado recientemente antibióticos.

No tome este medicamento para usos diferentes al previsto y no ingiera nunca una dosis superior a la recomendada. En los pacientes que han ingerido una dosis mayor a la indicada de loperamida, se han podido señalar graves problemas cardiacos (con síntomas como el latido cardiaco rápido e irregular, entre otros).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además, interrumpa el tratamiento y advierta de inmediato a su médico si se manifiestan dificultades en la evacuación de las heces (estreñimiento) o hinchazón en el abdomen (distensión abdominal).

En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada y en niños, se puede producir depleción de fluidos y electrolitos, lo que resalta la importancia que la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos y que la Loperamida puede ser un adyuvante para algunos casos; la deshidratación puede influir en la variabilidad de la respuesta a la loperamida. Los niños menores de 3 años, además, son especialmente sensibles a los efectos de tipo opiáceo sobre el SNC de la loperamida.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con Loperamida es sólo sintomático, la diarrea se debe tratar a partir de su causa, cuando esto sea posible

Los pacientes con SIDA deben discontinuar este producto al primer signo de distensión abdominal.

Niños y adolescentes

Loperamida clorhidrato no debe ser usado para el tratamiento de un niño menor de 12 años. Es necesario tomar las debidas precauciones en los adolescentes por las diversas respuestas al fármaco que puede manifestar.

Nuevas Reacciones Adversas

Si Loperamida Clorhidrato es suministrado correctamente los efectos secundarios son pocos y de modesto alcance.

Pueden manifestarse los siguientes efectos:

- estreñimiento y timpanismo abdominal y/o distensión abdominal. En casos excepcionales y en los cuales el producto no sea usado correctamente, estos últimos efectos pueden asociarse a oclusión intestinal;
- reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupciones cutáneas, prurito, disnea o edema facial);
- otros efectos que, en general, son difíciles de distinguir de aquellos asociados al síndrome diarreico como: dolor o sensación de malestar abdominal, náuseas y vómito, cansancio, vértigo o aturdimiento, sequedad bucal.

Aviso de las reacciones adversas sospechadas El aviso de las reacciones adversas sospechadas que se verifican después de la autorización del medicamento es importante en cuanto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/ riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Información Para el prescriptor

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Es posible la interacción con fármacos que tengan propiedades farmacológicas similares a las de la Loperamida Clorhidrato o fármacos que pueden ralentizar el peristaltismo

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intestinal (por ejemplo, anticolinérgicos), en cuanto los efectos de Loperamida Clorhidrato podrían ser potenciados.

- El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.
- La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.
- Las relacionadas con otros principios activos que prolonguen el QT tales como: antiarrítmicos clase 1A (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona); antibióticos (moxifloxacina); y otras que puedan prolongar el intervalo QT (pentamida, metadona) y en los pacientes con factores que predispongan al alargamiento del QT.
- Con medicamentos que inhiben o inducen el sistema de CYP3A4, CYP2C8 y/o glicoproteína P.
- La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la Cmax y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.
- Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares que puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

Inserto

Otros medicamentos y Loperamida clorhidrato Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Tenga cuidado si toma durante el mismo periodo

Loperamida clorhidrato y fármacos que, como este medicamento, reducen los movimientos del intestino, o fármacos que puedan ralentizar los movimientos intestinales (como los anticolinérgicos) porque los efectos de esta medicina pueden aumentar.

- El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.
- La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.
- Las relacionadas con otros principios activos que prolonguen el QT tales como: antiarrítmicos clase 1A (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona); antibióticos (moxifloxacina); y otras que puedan prolongar el intervalo QT (pentamida, metadona) y en los pacientes con factores que predispongan al alargamiento del QT.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Con medicamentos que inhiben o inducen el sistema de CYP3A4, CYP2C8 y/o glicoproteína P
- La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la Cmax y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.
- Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares que puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 5 de 2022, numeral 3.1.9.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones el producto de la referencia, con la siguiente información

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Información para el prescriptor

Posología y forma de administración:

Posología

Dos comprimidos como dosis de ataque seguidas de un comprimido después de cada descarga hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

Interrumpa el tratamiento si no se producen más movimientos intestinales durante 24 horas.

Atención: no usar por más de 2 días. De hecho, durante los episodios repentinos de diarrea aguda, Loperamida Clorhidrato puede generalmente detener los síntomas en 48 horas.

Población pediátrica

El producto está contraindicado para niños menores de 12 años.

Niños mayores de 12 años

2 mg de loperamida clorhidrato (1 comprimido) como dosis inicial, seguida de 2 mg de loperamida clorhidrato 1 comprimido) tras cada deposición diarreica. En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peso niño	Nº máximo de comprimidos por día
A partir de 27 Kg	Máximo 4 comprimidos
A partir de 34 Kg	Máximo 5 comprimidos
A partir de 40 Kg	Máximo 6 comprimidos
A partir de 47 Kg	Máximo 7 comprimidos

Modo de suministración

deglutir el comprimido con un poco de agua. No la mastique.

Use este medicamento solo según las recomendaciones. No exceda las dosis recomendadas o la duración del tratamiento.

INSERTO

CÓMO TOMAR LOPERAMIDA CLORHIDRATO

Tome este medicamento siguiendo exactamente las instrucciones del médico. En caso de dudas, consulte a su médico.

Los comprimidos se deben ingerir por vía oral con un poco de agua sin masticarlas.

El producto está contra indicado para niños menores de 12 años y en todo caso en los adolescentes debe ser ingerido con cautela (ver “niños y adolescentes”)

Niños y adolescentes mayores de 12 años

2 mg de loperamida clorhidrato (1 comprimido) como dosis inicial, seguida de 2 mg de loperamida clorhidrato 1 comprimido) tras cada deposición diarreica. En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

Peso niño	Nº máximo de comprimidos por día
A partir de 27 Kg	Máximo 4 comprimidos
A partir de 34 Kg	Máximo 5 comprimidos
A partir de 40 Kg	Máximo 6 comprimidos
A partir de 47 Kg	Máximo 7 comprimidos

Interrumpa el uso de Loperamida clorhidrato cuando las heces vuelvan a su estado normal o si no se producen movimientos intestinales durante 24 horas.

No use Loperamida clorhidrato por más de 2 días y, en todo caso, consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no muestra grandes mejorías luego de 2 días.

Si toma más Loperamida clorhidrato del recomendado

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si ha tomado demasiado Loperamida clorhidrato, comuníquese y de inmediato con su médico o con centro de salud.

Los síntomas pueden incluir: aumento de la frecuencia cardíaca, latido cardíaco irregular, alteraciones de la frecuencia cardíaca (estos síntomas pueden tener consecuencias potencialmente graves y peligrosas para la vida), rigidez muscular, movimientos no coordinados, somnolencia, dificultades para orinar o respiración débil, pupilas contraídas, bloqueo a nivel del tracto intestinal que impide la evacuación y disminución severa del Estado de conciencia y de la atención.

Respecto a los adultos, la reacción de los niños ante dosis elevadas de Loperamida clorhidrato es más fuerte. Si un niño ingiere el medicamento en dosis elevadas y manifiesta alguno de los síntomas anteriores, comuníquese de inmediato con el médico.

Por eso se recomienda mantener el producto fuera de su alcance. Si tiene alguna duda sobre esta medicina, consulte a su médico.

No exceda la dosis recomendada o la duración del tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

Información para el prescriptor

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia

No usar en niños menores de 12 años.

Además, Loperamida no debe ser usado en los siguientes casos:

- Presencia de sangre en las heces y fiebre alta;
- Inflamación del tracto inferior del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa o colitis pseudomembranosa luego de terapia antibiótica);
- Estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago);
- Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo Salmonella, Shigella y Campylobacter.
- En todos los casos donde se requiera evitar una inhibición de la motilidad intestinal. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Inserto

LO QUE DEBE SABER ANTES DE TOMAR LOPERAMIDA CLORHIDRATO

No tome Loperamida clorhidrato

- Si es alérgico al principio activo o cualquiera de los otros componentes de este medicamento
- Durante el embarazo o la lactancia (ver párrafo “embarazo y lactancia”);
- Si se expulsa sangre con las heces y tiene fiebre alta;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si sufre de una inflamación del intestino causada por el uso de antibióticos (colitis ulcerosa);
- Si sufre de estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago o el intestino);
- En todos los casos donde es necesario mantener las correctas funciones del intestino;
- Si se suministra a un niño menor de 12 años.
- Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo Salmonella, Shigella y Campylobacter.

Loperamida clorhidrato contiene lactosa: si el médico le ha diagnosticado intolerancia a algunos azúcares consúltelo antes de tomar este medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias

Información Para el prescriptor

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Durante la diarrea puede darse una pérdida de líquidos y electrolitos que puede requerir una adecuada rehidratación.

Los pacientes enfermos de colitis ulcerosa deben usar el medicamento con prudencia e interrumpir el tratamiento en caso de aparición de distensión abdominal.

Consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no presenta evidentes mejorías luego de 2 días.

Suspenda el uso del fármaco en caso de aparición de estreñimiento.

En casos de sobredosis, han sido evidenciados episodios cardiacos que incluyen la prolongación del QT y el del complejo QRS, torsade de pointes.

Algunos casos han tenido resultados fatales. La sobredosis puede manifestar la presencia del síndrome de Brugada. Es oportuno que los pacientes no superen las dosis recomendadas y/o no extiendan la duración recomendada de la terapia. Los pacientes hepatopáticos deben tomar el fármaco bajo supervisión médica dado que el fármaco es inactivado por el hígado. La Loperamida Clorhidrato debe ser usada prudentemente en las personas jóvenes a causa de la gran variabilidad de la respuesta, en particular, los niños pueden manifestar más fácilmente una deshidratación que hace aún más variable la respuesta del fármaco.

Los pacientes que hayan seguido tratamientos con antibióticos en las semanas anteriores deben consultar a su médico antes de empezar el tratamiento con antidiarréicos.

Se han notificado casos de abuso y uso indebido de Loperamida, utilizado como sustituto de los opioides, en personas dependientes de opioides.

Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas / sustancias o cuando se usan en combinación con otras drogas con potencial de abuso.

En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada y en niños, se puede producir depleción de fluidos y electrolitos, lo que resalta la importancia que la

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos y que la Loperamida puede ser un adyuvante para algunos casos; la deshidratación puede influir en la variabilidad de la respuesta a la loperamida. Los niños menores de 3 años, además, son especialmente sensibles a los efectos de tipo opiáceo sobre el SNC de la loperamida.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con Loperamida es sólo sintomático, la diarrea se debe tratar a partir de su causa, cuando esto sea posible

Los pacientes con SIDA deben discontinuar este producto al primer signo de distensión abdominal.

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que reciben loperamida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el medicamento; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de colecistectomía o pancreatitis.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes

Loperamida Clorhidrato contiene lactosa: los pacientes afectados por raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, por déficit de lactasa Lapp o de baja absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Inserto

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Loperamida clorhidrato si tiene antecedentes de abuso o dependencia de drogas.

Un ataque de diarrea puede causar una fuerte pérdida de líquidos y sales minerales que pueden deshidratarlo. Por eso en estos casos es necesario ingerir una cantidad elevada de líquidos.

Tome atenta nota y pida consejo a su médico antes de tomar Loperamida clorhidrato si:

- Tiene un dolor intenso y continuo o un dolor que empeora en el área del estómago o vómitos, consulte a un médico inmediatamente, ya que esto podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).
- Sufre de alguna inflamación en el intestino (colitis ulcerosa)
- Sufre de enfermedades del hígado;
- Ha tomado recientemente antibióticos.

No tome este medicamento para usos diferentes al previsto y no ingiera nunca una dosis superior a la recomendada. En los pacientes que han ingerido una dosis mayor a la indicada de loperamida, se han podido señalar graves problemas cardíacos (con síntomas como el latido cardíaco rápido e irregular, entre otros).

Además, interrumpa el tratamiento y advierta de inmediato a su médico si se manifiestan dificultades en la evacuación de las heces (estreñimiento) o hinchazón en el abdomen (distensión abdominal).

En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada y en niños, se puede producir depleción de fluidos y electrolitos, lo que resalta la importancia que la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos y que la Loperamida puede ser un adyuvante para algunos casos; la deshidratación puede influir en la variabilidad de la respuesta a la loperamida. Los niños menores de 3 años, además, son especialmente sensibles a los efectos de tipo opiáceo sobre el SNC de la loperamida.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con Loperamida es sólo sintomático, la diarrea se debe tratar a partir de su causa, cuando esto sea posible

Los pacientes con SIDA deben discontinuar este producto al primer signo de distensión abdominal.

Niños y adolescentes

Loperamida clorhidrato no debe ser usado para el tratamiento de un niño menor de 12 años. Es necesario tomar las debidas precauciones en los adolescentes por las diversas respuestas al fármaco que puede manifestar.

Nuevas Reacciones Adversas

Si Loperamida Clorhidrato es suministrado correctamente los efectos secundarios son pocos y de modesto alcance.

Pueden manifestarse los siguientes efectos:

- estreñimiento y timpanismo abdominal y/o distensión abdominal. En casos excepcionales y en los cuales el producto no sea usado correctamente, estos últimos efectos pueden asociarse a oclusión intestinal;
- reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupciones cutáneas, prurito, dipnea o edema facial);
- otros efectos que, en general, son difíciles de distinguir de aquellos asociados al síndrome diarreico como: dolor o sensación de malestar abdominal, náuseas y vómito, cansancio, vértigo o aturdimiento, resequedad bucal.

Aviso de las reacciones adversas sospechadas El aviso de las reacciones adversas sospechadas que se verifican después de la autorización del medicamento es importante en cuanto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/ riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Información Para el prescriptor

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Es posible la interacción con fármacos que tengan propiedades farmacológicas similares a las de la Loperamida Clorhidrato o fármacos que pueden ralentizar el

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

peristaltismo intestinal (por ejemplo, anticolinérgicos), en cuanto los efectos de Loperamida Clorhidrato podrían ser potenciados.

- El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.
- La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.
- Las relacionadas con otros principios activos que prolonguen el QT tales como: antiarrítmicos clase 1A (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona); antibióticos (moxifloxacina); y otras que puedan prolongar el intervalo QT (pentamida, metadona) y en los pacientes con factores que predispongan al alargamiento del QT.
- Con medicamentos que inhiben o inducen el sistema de CYP3A4, CYP2C8 y/o glicoproteína P.
- La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la C_{max} y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.
- Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares que puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

Inserto

Otros medicamentos y Loperamida clorhidrato Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Tenga cuidado si toma durante el mismo periodo

Loperamida clorhidrato y fármacos que, como este medicamento, reducen los movimientos del intestino, o fármacos que puedan ralentizar los movimientos intestinales (como los anticolinérgicos) porque los efectos de esta medicina pueden aumentar.

- El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.
- La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.
- Las relacionadas con otros principios activos que prolonguen el QT tales como: antiarrítmicos clase 1A (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona); antibióticos (moxifloxacina); y otras que puedan prolongar el intervalo QT (pentamida, metadona) y en los pacientes con factores que predispongan al alargamiento del QT.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Con medicamentos que inhiben o inducen el sistema de CYP3A4, CYP2C8 y/o glicoproteína P
- La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la C_{max} y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.
- Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares que puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión
CO_LOPERAMIDA_TAB_REC_2mg_PIL_L CCDS V2 Fecha de revisión: 28/11/2022 y
información para Prescribir CO_LOPERAMIDA_TAB_REC_2mg_PI_L CCDS V2 Fecha de
revisión: 28/11/2022.

3.1.9.6 OPSUMIT®

Expediente : 20073590
Radicado : 20221260061
Fecha : 13/12/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional ii a iii de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a macitentan o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Valores elevados de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), cuando supera 3 veces el valor normal superior antes de iniciar el tratamiento.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión SmPC CHE Junio 2022 allegado mediante radicado No. 20221260061
- Información para prescribir versión SmPC CHE Junio 2022 allegado mediante radicado No. 20221260061

Nueva dosificación

Vía de administración
Oral.

Posología/Administración

El tratamiento solo debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

OPSUMIT® es efectivo como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o prostanoides inhalados/orales.

Las tabletas recubiertas no se deben romper y deben ingerirse enteras.

Posología usual

OPSUMIT® se debe tomar por vía oral en la dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteras, con agua, y no deben masticarse, dividirse ni triturarse.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes con insuficiencia hepática

Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.

No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal

Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o sometidos a diálisis.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección Farmacocinética).
Niños y adolescentes

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OPSUMIT® en niños menores de 12 años. Existe experiencia clínica limitada en los pacientes pediátricos mayores de 12 años. La dosis recomendada es 10 mg una vez al día.

Nuevas precauciones o advertencias

Función hepática

Los valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y al uso de antagonistas de receptores de endotelina (ARE).

No se debe iniciar OPSUMIT® en pacientes con valores elevados de las aminotransferasas hepáticas ($> 3 \times \text{LSN}$ -Límite superior normal). Debido a la falta de información, no se recomienda el tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se debe realizar una determinación de los niveles de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según esté clínicamente indicado.

En caso de ocurrir elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y persistentes de las aminotransferasas, o si las elevaciones se presentan acompañadas de un incremento de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o presencia de síntomas clínicos de daño hepático, se debe discontinuar OPSUMIT®. Puede considerarse la reanudación del tratamiento una vez que los niveles de las enzimas hepáticas hayan retornado dentro del intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

Como sucede con otros ARE, el tratamiento con OPSUMIT® puede estar asociado a una disminución en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las disminuciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron al inicio del tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.

Con OPSUMIT® y otros ARE se han reportado casos de anemia que necesitaron transfusiones de sangre.

No se recomienda iniciar con OPSUMIT® en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repetir las pruebas durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por lo tanto, si ocurren signos de edema pulmonar con la administración de OPSUMIT® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada.

Función renal

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden presentar un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT®. Por tanto, se debe considerar monitorear la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes sometidos a diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el VIH, medicamentos y toxinas

Existe experiencia limitada del uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP en asociación con infección por VIH, medicamentos y toxinas.

Uso de mujeres en edad fértil

Ver sección Embarazo/lactancia.

Fertilidad masculina

Después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas se observó desarrollo de atrofia tubular testicular en animales machos. Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ARE. OPSUMIT®, al igual que otros ERA, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en varones.

Uso concomitante con otros medicamentos

Ver sección Interacciones.

Excipientes

OPSUMIT® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar OPSUMIT®.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos: La seguridad del macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un ensayo controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial y en un ensayo controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no considera a otros factores incluyendo la duración variable del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente.

La frecuencia es reportada de acuerdo con la clasificación de órganos según la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

	Estudio doble ciego con HAP (SERAPHIN)		Conjunto de estudios, doble ciego**		Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos	Macitentan 10 mg (N = 242)	Placebo (N= 249)	Macitentan 10 mg (N= 423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Influenza	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infecciones urinarias	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2.5%	1.6%	1.7%	1.1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5.0%	2.8%	3.3%	2.2%	Frecuentes
Incrementos de la aminotransferasa ALT/AST > 3xLSN)	3.4%	4.5%	3.1%	3.9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión#	7.0%	4.4%	5.7%	3.8%	Frecuentes
Trastornos del sistema reproductor y de la mama*					
	N = 194 Mujeres	N = 184 Mujeres	N = 249 Mujeres	N = 230 Mujeres	
Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1.5%	0%	1%	0%	Frecuentes

*Incidencia en mujeres tratadas

** El conjunto de estudios doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en HAP, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática.

Debido a los efectos vasodilatadores de macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial. Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), el conjunto de datos no incluyó este estudio.

Reacciones adversas después del lanzamiento al mercado

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

Trastornos generales: Edema, retención de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha asociado edema/retención de líquidos con el uso de ARE, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha y HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema como reacción adversa en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11.0 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 12.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo. La incidencia de edema/retención de líquidos en ancianos fue 15.3 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 17.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas de los receptores de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se reportó como una reacción adversa en el 7.0% y 4.4% de los pacientes en el grupo de macitentan 10 mg y del placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 2.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

Anomalías de laboratorio:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST) $> 3 \times$ LSN fue 3.4% en el grupo de macitentan 10 mg y 4.5% en el grupo del placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones $> 5 \times$ LSN en el 2.5% de los pacientes del grupo de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes del grupo del placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas $> 8 \times$ LSN fue 2.1 % con OPSUMIT® 10 mg frente al 0.4 % en el grupo del placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció a una reducción media de la hemoglobina frente al placebo 1 g/dL. Se reportó una disminución desde el estado basal de la concentración de hemoglobina hasta por debajo de 10 g/dL en el 8.7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución de $0.7 \times 10^9/L$ en el promedio de recuento leucocitario desde el estado basal frente a la ausencia de cambios en los pacientes tratados con placebo.

Plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el promedio de recuento de plaquetas de $17 \times 10^9/L$ frente a una disminución media de $11 \times 10^9/L$ en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes ingresaron en un estudio de extensión abierto a largo plazo (182 pacientes continuaron con OPSUMIT® y 368 pacientes recibieron placebo o macitentan 3 mg y pasaron a OPSUMIT® 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con OPSUMIT® 10 mg en los estudios de extensión doble ciego/abiertos (N=242) para una exposición mediana de 4.6 años y una exposición máxima de 11.8 años mostró un perfil de seguridad consistente según lo descrito anteriormente.

Es muy importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar sospechas de reacciones adversas.

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Vía de administración
Oral.

Posología/Administración

El tratamiento solo debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

OPSUMIT® es efectivo como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o prostanoides inhalados/orales.

Las tabletas recubiertas no se deben romper y deben ingerirse enteras.

Posología usual

OPSUMIT® se debe tomar por vía oral en la dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteras, con agua, y no deben masticarse, dividirse ni triturarse.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.

No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal

Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o sometidos a diálisis.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección Farmacocinética).

Niños y adolescentes

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OPSUMIT® en niños menores de 12 años. Existe experiencia clínica limitada en los pacientes pediátricos mayores de 12 años. La dosis recomendada es 10 mg una vez al día.

Nuevas precauciones o advertencias

Función hepática

Los valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y al uso de antagonistas de receptores de endotelina (ARE).

No se debe iniciar OPSUMIT® en pacientes con valores elevados de las aminotransferasas hepáticas ($> 3 \times \text{LSN}$ -Límite superior normal). Debido a la falta de información, no se recomienda el tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se debe realizar una determinación de los niveles de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según esté clínicamente indicado.

En caso de ocurrir elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y persistentes de las aminotransferasas, o si las elevaciones se presentan acompañadas de un incremento de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o presencia de síntomas clínicos de daño hepático, se debe discontinuar OPSUMIT®. Puede considerarse la reanudación del tratamiento una vez que los niveles de las enzimas hepáticas hayan retornado dentro del intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

Como sucede con otros ARE, el tratamiento con OPSUMIT® puede estar asociado a una disminución en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las disminuciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ocurrieron al inicio del tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.

Con OPSUMIT® y otros ARE se han reportado casos de anemia que necesitaron transfusiones de sangre.

No se recomienda iniciar con OPSUMIT® en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repetir las pruebas durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por lo tanto, si ocurren signos de edema pulmonar con la administración de OPSUMIT® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada.

Función renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden presentar un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT®. Por tanto, se debe considerar monitorear la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes sometidos a diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el VIH, medicamentos y toxinas

Existe experiencia limitada del uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP en asociación con infección por VIH, medicamentos y toxinas.

Uso de mujeres en edad fértil

Ver sección Embarazo/lactancia.

Fertilidad masculina

Después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas se observó desarrollo de atrofia tubular testicular en animales machos. Se han observado disminuciones en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ARE. OPSUMIT®, al igual que otros ERA, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en varones.

Uso concomitante con otros medicamentos

Ver sección Interacciones.

Excipientes

OPSUMIT® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar OPSUMIT®.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos: La seguridad del macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un ensayo controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial y en un ensayo controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no considera a otros factores incluyendo la duración variable del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente.

La frecuencia es reportada de acuerdo con la clasificación de órganos según la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), **frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$), **poco frecuentes** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), **raras** ($1/10000$, $< 1/1000$), **muy raras** ($< 1/10000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

	Estudio doble ciego con HAP (SERAPHIN)		Conjunto de estudios, doble ciego**		Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos	Macitentan 10 mg (N = 242)	Placebo (N= 249)	Macitentan 10 mg (N= 423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Influenza	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infecciones urinarias	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2.5%	1.6%	1.7%	1.1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5.0%	2.8%	3.3%	2.2%	Frecuentes
Incrementos de la aminotransferasa ALT/AST > 3xLSN)	3.4%	4.5%	3.1%	3.9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					

Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión [#]	7.0%	4.4%	5.7%	3.8%	Frecuentes
Trastornos del sistema reproductor y de la mama*					
	N = 194 Mujeres	N = 184 Mujeres	N = 249 Mujeres	N = 230 Mujeres	
Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1.5%	0%	1%	0%	Frecuentes

***Incidencia en mujeres tratadas**

**** El conjunto de estudios doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en HAP, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática.**

Debido a los efectos vasodilatadores de macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial. Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), el conjunto de datos no incluyó este estudio.

Reacciones adversas después del lanzamiento al mercado

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

Trastornos generales: Edema, retención de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha asociado edema/retención de líquidos con el uso de ARE, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha y HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema como reacción adversa en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11.0 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 12.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo. La incidencia de edema/retención de líquidos en ancianos fue 15.3 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 17.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas de los receptores de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se reportó como una reacción adversa en el 7.0% y 4.4% de los pacientes en el grupo de macitentan 10 mg y del placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 2.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anomalías de laboratorio:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST) > 3 x LSN fue 3.4% en el grupo de macitentan 10 mg y 4.5% en el grupo del placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones > 5 x LSN en el 2.5% de los pacientes del grupo de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes del grupo del placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas > 8 x LSN fue 2.1 % con OPSUMIT® 10 mg frente al 0.4 % en el grupo del placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció a una reducción media de la hemoglobina frente al placebo 1 g/dL. Se reportó una disminución desde el estado basal de la concentración de hemoglobina hasta por debajo de 10 g/dL en el 8.7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución de $0.7 \times 10^9/L$ en el promedio de recuento leucocitario desde el estado basal frente a la ausencia de cambios en los pacientes tratados con placebo.

Plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el promedio de recuento de plaquetas de $17 \times 10^9/L$ frente a una disminución media de $11 \times 10^9/L$ en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes ingresaron en un estudio de extensión abierto a largo plazo (182 pacientes continuaron con OPSUMIT® y 368 pacientes recibieron placebo o macitentan 3 mg y pasaron a OPSUMIT® 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con OPSUMIT® 10 mg en los estudios de extensión doble ciego/abiertos (N=242) para una exposición mediana de 4.6 años y una exposición máxima de 11.8 años mostró un perfil de seguridad consistente según lo descrito anteriormente.

Es muy importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar sospechas de reacciones adversas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión SmPC CHE Junio 2022 y la información para prescribir versión SmPC CHE Junio 2022 allegados mediante radicado No. 20221260061.

3.1.9.7 GIANDA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20005233
Radicado : 20221260313
Fecha : 13/12/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene dienogest 2,00 mg, etinil estradiol 0,030 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal

Contraindicaciones:

En caso de que haya persistencia de las siguientes enfermedades y condiciones, está contraindicado el uso de anticonceptivos orales combinados. Si se diagnostica una de las siguientes enfermedades durante la ingesta de las tabletas anticonceptivas combinadas, estas deberán ser suspendidas inmediatamente.

El uso de gianda® tabletas recubiertas está contraindicado:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos y excipientes de la tableta recubierta; presencia o historial de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Presencia o historial de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, angina pectoris y ataque isquémico transitorio)

Presencia de factor(es) de riesgo severo(s) o múltiples para trombosis venosa o arterial como, por ejemplo:

Diabetes mellitus con síntomas vasculares

Hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión sanguínea (valores constantemente por encima de 140/90 mmhg) dislipoproteinemia severa

Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como por ejemplo resistencia a la apc, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulantelupico).

Pancreatitis o un historial de ello si se relaciona con hipertrigliceridemia severa.

Presencia o historial de enfermedad hepática severa mientras que los valores de la función hepática no regresen a la normalidad (incluyendo síndrome de dubin-johnson, síndrome de rotor, trastornos del flujo, biliar).

Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos) o un historial positivo de la paciente para ello.

Condiciones malignas conocidas o sospechosas por influencia de esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.

Insuficiencia renal severa o trastorno renal agudo.

Amenorrea no explicada

Cirugía programada (por lo menos cuatro semanas de anticipación) y durante un periodo de inmovilización, (por ejemplo, después de accidentes).

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos sensoriales agudos, por ejemplo, trastornos visuales o auditivos
Aumento en crisis epilépticas.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto 4.0 del 27 Jul 2022 allegado mediante radicado No. 20221260313
- Información para prescribir RIL Ver. 1.0 de 27 Jul 2022 allegado mediante radicado No. 20221260313

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg sólo deben ser prescritos por un médico con la experiencia adecuada, que pueda llevar a cabo una educación exhaustiva de la paciente sobre las ventajas e inconvenientes de todos los métodos anticonceptivos disponibles, así como un examen general y ginecológico.

Los comprimidos deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día, si es necesario, con un poco de líquido si es posible. Se toma de forma continua durante 21 días consecutivos. Cada nuevo empaque se inicia tras un intervalo de 7 días sin tomar, en el que suele producirse una hemorragia por privación. Ésta suele comenzar 2-3 días después de la toma del último comprimido (última fila del empaque) y puede continuar si ya se ha iniciado el nuevo empaque.

Cómo empezar a tomar Gianda®

Sin tratamiento anticonceptivo hormonal en el último mes:

La toma del medicamento comenzará el primer día del ciclo menstrual (primer día de la menstruación). Este puede también iniciarse entre los días 2 y 5 del ciclo. Pero en este caso deberá utilizarse un método anticonceptivo adicional no hormonal (métodos de barrera, tipo condón; NO métodos basados en calendario como Knaus-Ogino o el método de la temperatura corporal) durante los primeros 7 días de la ingesta de los comprimidos.

Cambio de un anticonceptivo combinado hormonal ((AOC), anillo vaginal, parche transdérmico):

La ingesta de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe iniciarse el día siguiente a la toma del último comprimido que contenga hormonas del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero no más tarde del día siguiente al intervalo sin ingesta habitual o a la fase de placebo del anticonceptivo hormonal anterior. Si se ha utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico,

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe iniciarse el día en que se retire el anillo o parche, pero no más tarde de la hora en que debería aplicarse el siguiente parche o anillo vaginal.

Cambio a partir de un método solo con progestágeno (minipíldora, implantes, inyecciones) o de un Sistema de Liberación Intrauterino (SLI):

El cambio de una minipíldora puede hacerse en cualquier día. El cambio de un implante o un sistema de liberación intrauterino (SLI) tiene que efectuarse el día en que se retire dicho dispositivo y de un preparado inyectable en el momento en que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos, debe utilizarse también un método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Después de un aborto en el primer trimestre, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se puede tomar de inmediato. En este caso, no se requieren precauciones anticonceptivas adicionales.

Aplicación en el posparto o después de un aborto en el segundo trimestre

A la hora de determinar el momento en el que se puede iniciar (de nuevo) el uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg después del parto o después de un aborto en el 2º trimestre, hay que tener en cuenta que el posparto aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (hasta 12 semanas; ver "Advertencias y precauciones sección 4.4).

En cualquier caso, tras un parto o un aborto en el 2º trimestre, la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no debe iniciarse hasta transcurridos 21 a 28 días tras el parto en caso de madres no lactantes o después de un aborto en el segundo trimestre. Con un inicio posterior, en los primeros 7 días de toma, se recomienda el uso adicional de métodos anticonceptivos no hormonales. Si entretanto se han mantenido relaciones sexuales, debe descartarse el embarazo antes de empezar a tomarlo o esperar al primer período menstrual.

Para las mujeres en periodo de lactancia, véanse también las instrucciones del capítulo "Embarazo, lactancia" sección 4.6.

Manejo de comprimidos olvidados

El efecto anticonceptivo de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede verse reducido si no se toma regularmente.

Si se olvida tomar un comprimido pero se toma dentro de las 12 horas siguientes al momento habitual de ingesta, el efecto anticonceptivo no se verá afectado. Los siguientes comprimidos deberán tomarse según el horario habitual.

Si el comprimido se toma transcurridas más de 12 horas después del horario habitual, no se puede garantizar el efecto anticonceptivo. Las siguientes dos reglas básicas se aplican a la ingesta olvidada:

1. La ingesta nunca debe interrumpirse durante más de siete días.
2. Es necesaria una ingesta ininterrumpida de siete días para suprimir eficazmente el eje hipotálamo- hipófisis-ovario.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de olvido en la toma de comprimidos, dependiendo de la semana de ingesta la práctica debe ser la siguiente:

1era semana de administración

La ingesta del último comprimido olvidado deberá reanudarse lo antes posible, incluso si esto significa tener que tomar 2 comprimidos en un mismo día. A continuación, el resto de comprimidos deberán tomarse según el horario habitual. Además, deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, hay que tener en cuenta la posibilidad de embarazo. Cuantas más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo libre de ingesta, mayor será el riesgo de embarazo.

Segunda semana de administración

La ingesta del último comprimido olvidado deberá reanudarse lo antes posible, incluso si esto significa tener que tomar 2 comprimidos en un mismo día. A continuación, el resto de comprimidos deberán tomarse según el horario habitual. Si olvidó tomar el comprimido una sola vez durante la segunda semana (7 días previos), no hay necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adicionales. Si olvidó tomar más de un comprimido, deberá utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días siguientes.

Tercera semana de administración
Existe un mayor riesgo de embarazo debido al próximo intervalo sin ingesta. Si se utiliza una de las dos opciones de ingesta siguientes, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales, siempre que la ingesta haya sido regular en los 7 días anteriores. En caso contrario, debe seguirse la primera de las dos opciones de ingesta y durante los 7 días siguientes utilizar adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

- El comprimido olvidado debe tomarse inmediatamente en cuanto se advierta la ingesta olvidada - incluso si esto significa tomar 2 grageas en un día. Los demás comprimidos deben tomarse a la hora habitual. La toma del siguiente empaque debe iniciarse inmediatamente después, es decir, sin respetar el intervalo sin toma. Es poco probable que se produzca una hemorragia por privación antes del final del segundo empaque; sin embargo, puede producirse un manchado o una hemorragia por disrupción.
- Se cancelará la toma de los comprimidos del empaque actual. Después de un intervalo sin toma de hasta 7 días (incluyendo los días en los que se olvidó la toma), se debe iniciar el siguiente empaque.

Si se olvidó la toma y no hubo sangrado por privación en la fase sin toma, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Qué hacer en caso de vómitos y diarrea

En caso de vómitos o de diarrea grave, sin importar su causa (por ejemplo, secundario a diarrea inducida por medicamento) la absorción del medicamento puede ser incompleta, por lo tanto, deberán usarse medidas anticonceptivas adicionales.

En caso de vómito dentro de las primeras 3 a 4 horas después de la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se deberán seguir las recomendaciones relativas a la ingesta olvidada (véase la sección "Procedimiento para la ingesta de comprimidos olvidada"). Para mantener el

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

régimen de ingesta habitual, los comprimidos adicionales que se tomen deben proceder de un empaque de reserva.

Retrasar la menstruación

Retrasar la menstruación (prolongar el ciclo)

Para prolongar el ciclo, la usuaria debe tomar el comprimido a partir del siguiente empaque sin intervalo de tiempo libre. La menstruación puede retrasarse tanto como se desee (como máximo hasta el final del segundo empaque). Durante la prolongación, puede haber manchado o sangrado intermitente. La toma regular de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se reanuda después de la pausa de 7 días.

Adelantar la menstruación

El inicio de la menstruación puede posponerse a otro día de la semana acortando el intervalo libre de ingestión tantos días como se desee. Cuanto más corta sea esta fase libre de ingesta, menos probable será que se produzca una hemorragia por privación o que se produzcan manchados y hemorragias intermenstruales mientras se toma el siguiente empaque (de forma similar a la postergación de la menstruación).

Comportamiento en caso de irregularidades menstruales

Las hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual) pueden ocurrir con todos los AOCs, especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, una aclaración de los trastornos hemorrágicos sólo es útil después de un intervalo de ajuste de unos 3 ciclos. La toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe continuarse.

Si las irregularidades menstruales persisten o aparecen por primera vez después de ciclos previamente regulares, deben considerarse causas no hormonales. En este caso, están indicadas las medidas de diagnóstico adecuadas para excluir un embarazo o una enfermedad maligna. Estas aclaraciones pueden incluir un legado.

La hemorragia por privación puede no producirse durante el intervalo libre de ingesta. Si el anticonceptivo oral combinado se ha utilizado de acuerdo con las instrucciones de dosificación, el embarazo es poco probable. Sin embargo, si el AOC no se ha utilizado de acuerdo con la normativa antes de la primera hemorragia por privación o si no se han producido dos hemorragias por privación, debe descartarse un embarazo antes de seguir utilizándolo.

Instrucciones especiales de dosificación Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se ha estudiado predominantemente en mujeres a partir de los 18 años. Para adolescentes, si está indicado, se recomienda la misma dosis que para adultos.

Pacientes de edad avanzada

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con insuficiencia renal

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser tratados con especial precaución. Sin embargo, los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis.

INSERTO

¿Cómo se utiliza Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Si cree que el medicamento es demasiado débil o demasiado fuerte, hable con su médico o farmacéutico.

El paquete del calendario contiene 21 comprimidos. En el paquete se marca un día de la semana para cada comprimido. Tome la primera fila del empaque de calendario de la caja del día de la semana correspondiente (por ejemplo, "Mo" para el lunes) empujándolo a través del papel de aluminio y tráguelo entero con líquido. La hora del día en que la tome no importa, sólo asegúrese de cumplir con la hora que elegiste una vez. Tome un comprimido a la misma hora cada día, siguiendo la dirección de la flecha, hasta que haya tomado los 21 comprimidos. No tome ningún comprimido durante los 7 días siguientes. Durante estos 7 días, su período menstrual (sangrado de abstinencia) debería comenzar 2-3 días después de tomar el último comprimido. Empiece el siguiente empaque el día 8, incluso si la hemorragia continúa. Esto significa que cada empaque de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) subsiguiente empezará siempre el mismo día de la semana que el primer paquete y su período menstrual también empezará aproximadamente el mismo día cada mes.

Empezar a tomar el anticonceptivo

Si no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal durante el último mes

Comience a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) el primer día de su ciclo (= primer día de su periodo). Tome un comprimido marcado con el día de la semana correspondiente. Por ejemplo, si su periodo comienza un viernes, tome un comprimido marcado como viernes. A continuación, siga los días en orden. Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), es efectivo inmediatamente, por lo que no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional.

También puedes empezar a tomarlo en los días 2-5 de tu ciclo, pero entonces tendrás que utilizar un método anticonceptivo adicional (anticonceptivos no hormonales que no sean el método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma en ese primer ciclo.

Al cambiar de otra píldora combinada, anillo vaginal anticonceptivo combinado o parche.

Es preferible que empiece a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el día siguiente a la toma del último comprimido de la píldora que ha estado tomando hasta ahora (esto significa sin descanso en la toma). También puede empezar a tomar la píldora más tarde, pero como máximo al día siguiente de la pausa habitual sin ingesta de su píldora anterior.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si ha estado utilizando un parche transdérmico o un anillo vaginal, debe empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg, el día en que se retire el último anillo o parche vaginal, o como muy tarde el día en que deba aplicarse el siguiente parche o anillo vaginal.

Al pasar de un envase de píldora combinada para 28 días (con 21 a 24 comprimidos activos y 4 a 7 comprimidos sin principios activos).

Una vez que haya tomado el último comprimido activo del envase anterior (después de 21 a 24 días), comience el primer comprimido Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) inmediatamente al día siguiente, sin hacer una pausa. Sin embargo, también puedes esperar a tu siguiente periodo menstrual y empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), después del último comprimido sin principio activo.

Al pasar de una monopíldora de progestágeno (minipíldora).

Puede dejar de tomar la minipíldora cualquier día y empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), al día siguiente a la misma hora. Sin embargo, también debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

Al cambiar de una inyección hormonal, un implante o un DIU liberador de progestágenos.

Empieza a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), cuando te toque la siguiente inyección o el día que te quiten el implante o el DIU. Sin embargo, utilice un método anticonceptivo no hormonal (excepto el método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma de la píldora.

Después de un aborto o una interrupción del embarazo en los tres primeros meses. Siga los consejos de su médico. Por lo general, se puede empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), de inmediato. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o de una interrupción del embarazo después de los 3 primeros meses.

Después de un parto o de un aborto dentro de los 3 primeros meses, debe empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), entre el día 21 y el 28 como muy pronto. No es necesario que tome ninguna medida anticonceptiva adicional. Sin embargo, si han pasado más de 28 días desde el parto, debes tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los primeros 7 días. Si ha tenido relaciones sexuales anteriormente, debe descartarse la posibilidad de un embarazo o debe esperar hasta el inicio de su siguiente periodo menstrual antes de empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Tenga en cuenta que no debe tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), si está amamantando (véase "¿Puede tomarse Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) durante el embarazo o la lactancia?").

Si se ha olvidado de tomar su comprimido diario

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se ha saltado la hora habitual de toma de la píldora por menos de 12 horas, la píldora sigue siendo fiable. Deberá tomar el comprimido olvidado inmediatamente y volver a tomar todos los comprimidos siguientes a la hora habitual del día. Si ha omitido la toma de la gragea durante más de 12 horas, es posible que ya no tenga una protección anticonceptiva completa. Cuantos más comprimidos se hayan perdido, mayor será el riesgo de que el comprimido deje de funcionar. El riesgo de quedarse embarazada es especialmente alto si se pierden los comprimidos al principio o al final del empaque. Por lo tanto, debe seguir las siguientes reglas:

Si se olvida más de un comprimido de un empaque

Pida consejo a su médico.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la primera semana de uso

El comprimido olvidado debe tomarse tan pronto como se dé cuenta de que ha sido olvidado - incluso si esto significa que tiene que tomar 2 comprimidos en rápida sucesión en el mismo día. Los otros comprimidos deben tomarse de nuevo a la hora habitual. Durante los 7 días siguientes, también se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus- Ogino y el método de la temperatura). Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, hay que tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la segunda semana de uso

El comprimido que se ha perdido debe tomarse tan pronto como se advierta, incluso si esto significa que hay que tomar dos comprimidos seguidos en el mismo día. Los demás comprimidos deben tomarse a la hora habitual. Siempre que se haya hecho un uso regular en los 7 días anteriores, no es necesaria ninguna medida anticonceptiva adicional. Si no fuera así o si se olvidara más de un comprimido, deberán utilizarse métodos anticonceptivos no hormonales adicionales (a excepción del método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los 7 días siguientes.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la tercera semana de uso

Puede elegir una de las dos opciones siguientes sin tener que utilizar anticonceptivos adicionales, siempre que la toma haya sido regular durante los 7 días anteriores. En caso contrario, debe seguirse la primera de las dos opciones de ingesta y utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus- Ogino y el método de la temperatura) durante los siguientes 7 días.

Tome el comprimido olvidado tan pronto como se dé cuenta de que lo ha olvidado - incluso si esto significa que tiene que tomar 2 comprimidos en rápida sucesión el mismo día - y tome los otros comprimidos a la hora habitual. El siguiente empaque debe iniciarse inmediatamente, es decir, sin respetar el intervalo sin ingesta. No se producirá la habitual hemorragia por privación; sin embargo, pueden producirse con frecuencia manchados o hemorragias por disrupción hasta que se agote este segundo empaque.

No se toman más comprimidos. Después de una pausa de no más de 7 días, incluido el día en que se olvidó la ingesta, continúe tomando los comprimidos con el siguiente empaque. Con este método, también puede empezar a tomar el comprimido en el día de la semana en que estaba acostumbrada a tomarla.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si ha olvidado tomar su comprimido y no tiene una hemorragia por privación durante la fase sin comprimido, existe la posibilidad de un embarazo. Por lo tanto, consulte a su médico antes de empezar a tomar la píldora del siguiente empaque.

Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales agudos como vómitos o diarrea (independientemente de su causa, es decir, también como efecto secundario de otros medicamentos como los antibióticos, por ejemplo).

En caso de trastornos gastrointestinales, como vómitos o diarrea, la absorción de los principios activos de la gragea en el organismo puede ser incompleta. Por lo tanto, al igual que ocurre con el olvido de una gragea, la eficacia puede verse reducida. Esto es especialmente cierto en el caso de los vómitos. Si vomita en las 3-4 horas siguientes a la toma de grageas Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), siga los mismos consejos que en el caso de las grageas olvidadas. Para mantener la pauta de ingesta habitual, la gragea adicional que se tome deberá proceder de un paquete de reserva.

En caso de diarrea grave (por ejemplo, también como efecto secundario de otros medicamentos, como los antibióticos), pregunte a su médico si son necesarias medidas adicionales.

Si se prevé que los vómitos, la diarrea, etc. van a durar más tiempo (es decir, varios días), debe considerarse el uso adicional de un anticonceptivo mecánico durante el ciclo de ingesta en cuestión.

Si quiere retrasar el periodo menstrual

Puedes retrasar la menstruación comenzando el siguiente empaque de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en cuanto termines el actual, sin hacer una pausa. Puedes seguir tomándolo todo el tiempo que quieras, pero no más que hasta que termines este segundo empaque. Cuando quieras que te baje la regla, deje de tomar el comprimido. Puede experimentar manchado y sangrado intermitente al tomar el segundo empaque. Empiece el siguiente empaque de comprimidos después del descanso habitual de 7 días.

Si básicamente quiere poner el primer día de su periodo en un día diferente de la semana.

Si toma el comprimido de acuerdo con las instrucciones, su periodo comenzará aproximadamente el mismo día cada 4 semanas. Si quiere cambiar esto, simplemente acorte (nunca alargue) el siguiente intervalo sin ingesta. Si su periodo suele empezar el viernes y quiere que sea el martes (3 días antes), tome el primer comprimido del siguiente empaque tres días antes de lo habitual. Si el intervalo es muy corto (por ejemplo, 3 días o menos), existe la posibilidad de que no se produzca la hemorragia por privación. Sin embargo, es posible que se produzca un manchado o una hemorragia intermenstrual mientras se toma el siguiente empaque.

Qué hacer en caso de irregularidades en el sangrado

Con todas las píldoras, puede tener un sangrado irregular (manchado o sangrado intermitente), especialmente en los primeros meses de tomar la píldora. Es posible que necesite compresas o tampones, pero no es necesario que deje de tomar la píldora.

Las hemorragias intermitentes ligeras suelen desaparecer en cuanto el cuerpo se acostumbra a tomar la píldora (normalmente después de unos 3 ciclos). Si el sangrado persiste, es más abundante, similar a la menstruación normal o se repite, debe acudir a su médico.

Comportamiento en caso de ausencia de menstruación

Es posible que no tenga una hemorragia por abstinencia durante el período en que no esté tomando su medicamento. Si ha tomado su Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) correctamente, no ha vomitado y no ha tomado ningún otro medicamento, la probabilidad de embarazo es extremadamente baja. Tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) como siempre.

Si no sangra dos veces seguidas, puede estar embarazada. Póngase en contacto con su médico inmediatamente. No continúe tomando la píldora hasta que su médico haya descartado el embarazo.

Abandono de la toma

Puede dejar de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en cualquier momento. Tras dejar de usar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), los ovarios suelen recuperar su plena función y la capacidad de concebir es normal. El primer ciclo se suele prolongar aproximadamente una semana. Sin embargo, si no hay un ciclo normal en los primeros 2 ó 3 meses, acuda a su médico.

Si deja de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) porque quiere quedarse embarazada, debe esperar a tener un periodo menstrual normal antes de concebir. Esto ayudará a determinar cuándo nacerá el bebé.

Si no quiere quedar embarazada, pregunte a su médico por otros métodos anticonceptivos.

Niños y adolescentes

La eficacia y la seguridad de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) se han estudiado principalmente en mujeres de 18 años o más. En las adolescentes, si lo prescribe el médico, se recomienda la misma dosis que en los adultos.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

- Tromboembolismo venoso: TEV existente (también bajo tratamiento con anticoagulantes) o TEV en la anamnesis (por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar);
- Presencia de fuertes factores de riesgo de eventos tromboembólicos venosos, como la predisposición hereditaria o adquirida a eventos tromboembólicos venosos, como la

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluida la mutación del factor V Leiden), la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C o la de proteína S;

- Presencia simultánea de varios factores de riesgo de eventos tromboembólicos venosos, como se describe en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones".

Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

- Eventos tromboembólicos arteriales existentes o previos y sus pródromos (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ataque cerebrovascular);

Presencia de fuertes factores de riesgo para eventos tromboembólicos arteriales como:

- Diabetes mellitus con complicaciones vasculares
- Hipertensión arterial severa
- Dislipoproteinemia grave
- Migraña con síntomas neurológicos focales (también en la anamnesis)
- Disposición hereditaria o adquirida para el tromboembolismo arterial, como hiperhomocisteinemia o anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)

Presencia simultánea de varios factores de riesgo de episodios tromboembólicos arteriales, como se describe en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones".

- Enfermedad hepática grave existente o previa, siempre que existan parámetros de función hepática anormales;
- uso concomitante con la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C) (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones" e "Interacciones");
- Tumores hepáticos benignos o malignos existentes o previos;
- enfermedades malignas existentes o sospechosas de los órganos genitales o de las mamas, si son dependientes de las hormonas sexuales;
- sangrado vaginal inexplicable;
- sospecha de embarazo o existente;
- hipersensibilidad a los principios activos o excipientes.

INSERTO

¿Cuándo no se debe tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?

Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), no debe tomarse si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- Si alguno de los siguientes casos se aplica a usted, debe decírselo a su médico. Su médico analizará qué otro método anticonceptivo es más adecuado para usted.
- Si tiene (o ha tenido en el pasado) un coágulo en un vaso sanguíneo de las piernas (trombosis venosa profunda), los pulmones (embolia pulmonar) u otro órgano;
- Si alguna vez ha tenido un ataque al corazón o un derrame cerebral;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si tiene (o ha tenido en el pasado) angina de pecho (es decir, dolor en el pecho o una sensación de presión detrás del esternón, sobre todo al hacer un esfuerzo, que puede ser un precursor de un ataque al corazón);
- Si ha sufrido un accidente isquémico transitorio (AIT; síntomas temporales de un ictus);
- Tiene un trastorno conocido de la coagulación de la sangre, como la deficiencia de proteína C, la de proteína S, la deficiencia de antitrombina III, la mutación del factor V de Leiden o los anticuerpos antifosfolípidos;
- Si tiene varios factores de riesgo para desarrollar un coágulo sanguíneo al mismo tiempo, como el sobrepeso junto con más de 35 años de edad (ver en el capítulo "¿Cuándo debe tener cuidado al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?" - "Factores que aumentan el riesgo de un coágulo de sangre en una vena" y "Factores que aumentan el riesgo de un coágulo de sangre en una arteria");
- Si padece o ha padecido en el pasado un determinado tipo de migraña (denominada "migraña con aura", que se acompaña de alteraciones sensoriales, perceptivas y/o motoras);
- Si tiene diabetes mellitus con cambios vasculares;
- Si tiene la presión arterial muy alta;
- Si tiene niveles de lípidos en sangre muy elevados (colesterol o triglicéridos);
- Si tiene o ha tenido una enfermedad hepática grave (por ejemplo, ictericia) y sus enzimas hepáticas no se han normalizado;
- Si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos antivirales que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, glecaprevir / pibrentasvir o sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (véase también la sección "Interacciones medicamentosas")
- Si tiene o ha tenido un tumor en el hígado;
- Si tiene o ha tenido un cáncer de mama o de útero en el que están o han estado implicadas las hormonas sexuales;
- Si tiene un sangrado vaginal inexplicable;
- Si está embarazada o se sospecha que está embarazada;
- Si es hipersensible a alguno de los ingredientes de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

Nuevas precauciones o advertencias

El uso de AOCs aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de tromboembolismo arterial (TEA) en comparación con la no utilización. Las advertencias y precauciones que se describen a continuación deben tenerse en cuenta antes de cada prescripción (véase "Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)" y "Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)"). Es importante llamar la atención del paciente sobre la información relativa a los eventos tromboembólicos venosos y arteriales, en particular los posibles síntomas del TEV y el TEA así como los factores de riesgo vascular conocidos, y como qué hacer en caso de sospecha de trombosis (véase "Síntomas de la TEV [trombosis venosa profunda y embolia pulmonar]" y "Síntomas de la TEA").

Los beneficios del uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg deben sopesarse frente a los siguientes peligros/riesgos -teniendo en cuenta la gravedad de cada individuo o el choque de varios factores- y discutirse con cada paciente antes de decidir tomar Etinilestradiol 0.03mg / Dienogest 2mg (véase también sección 4.3"Contraindicaciones. Debe indicarse al paciente que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que en él se dan.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Examen Médico

Antes de iniciar o reanudar el uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se debe recopilar una cuidadosa historia personal y familiar y se debe llevar a cabo un minucioso examen general y ginecológico, respetando las "contraindicaciones" y las "advertencias y precauciones", con el fin de evaluar las enfermedades que requieren tratamiento y su riesgo y poder descartar un embarazo. Estos exámenes suelen incluir la presión arterial, las mamas, el abdomen, los órganos pélvicos (incluida la citología cervical) y las pruebas de laboratorio pertinentes.

Durante la administración del AOC, estos exámenes deben repetirse a intervalos regulares, por lo que el tipo y la frecuencia deben adaptarse a cada usuaria y basarse en las directrices de las sociedades científicas de Ginecología y Obstetricia. En estos controles, deben reconsiderarse las contraindicaciones (por ejemplo, un ataque isquémico transitorio) y los factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis venosa o arterial, véase "Factores de riesgo de TEV" y "Factores de riesgo de TEA"), ya que pueden aparecer por primera vez durante el uso de un AOC.

Motivos de interrupción inmediata

La usuaria debe ser informada de que si se produce una de las contraindicaciones anteriores y si se da una de las siguientes situaciones, debe consultar a un médico lo antes posible, quien decidirá sobre la continuación del uso del AOC:

- Primera aparición o exacerbación de dolores de cabeza de tipo migrañoso o más frecuentes;
- alteraciones súbitas de la vista, el oído, el habla u otros trastornos de la percepción;
- primeros signos de eventos tromboembólicos (véase "Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)" y "Síntomas de TEA");
- al menos 4 semanas antes de las operaciones planificadas y durante la inmovilización (por ejemplo, después de un accidente o una operación);
- aumento clínicamente relevante de la presión arterial (con mediciones repetidas);
- aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado;
- dolor abdominal superior grave o agrandamiento del hígado;
- Estados depresivos graves;
- Embarazo o sospecha de embarazo.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cada AOC aumenta el riesgo de TEV en comparación con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona son los que presentan un menor riesgo de TEV. Otros AOCs, como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, pueden tener hasta el doble de riesgo.

La decisión de utilizar el medicamento debe tomarse sólo después de una conversación con la paciente, durante la cual es necesario asegurarse de que comprende:

- El riesgo de TEV al tomar Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.
- Cómo influyen sus factores de riesgo individuales preexistentes en este riesgo.
- El mayor aumento del riesgo de TEV en el primer año de uso (especialmente durante los 3 primeros meses).
- Los datos disponibles sugieren que este aumento de riesgo existe tanto cuando se utiliza un AOC por primera vez como cuando se vuelve a administrar el mismo o un AOC diferente (después de un intervalo de no uso de al menos 4 semanas o más).

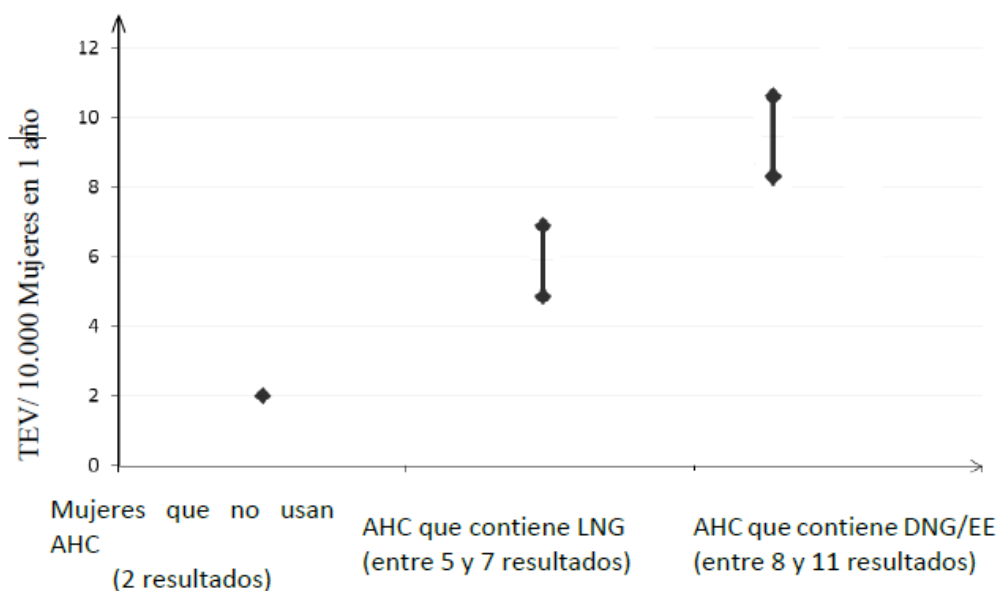
- Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg es un medicamento. En caso de accidente o intervención quirúrgica, la usuaria debe informar a los médicos que la tratan que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Aproximadamente 2 de cada 10.000 mujeres que no utilizan AOC y no están embarazadas sufrirán una TEV en el transcurso de un año. Sin embargo, para cada mujer, el riesgo puede ser significativamente mayor dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (véase más adelante).

Sobre la base de los datos epidemiológicos disponibles, se estima que entre 8 y 11 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC con dienogest y etinilestradiol experimentarán un TEV en el transcurso de un año; en comparación, entre 5 y 7 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel experimentarán un TEV al año.

En ambos casos, el número de TEV al año es menor que el esperado durante el embarazo o el posparto. La TEV es mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año LNG: Levonorgestrel, DNG/EE: Dienogest/Etinilestradiol



Muy rara vez las usuarias de AOC han reportado una trombosis en otros vasos sanguíneos, diferentes a los de las extremidades; por ejemplo, trombosis del seno venoso o en venas y arterias del hígado, mesenterio, riñón o retina.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que usan AOC puede aumentar significativamente si la usuaria presenta factores de riesgo adicionales, especialmente si hay varios factores de riesgo presentes (véase tabla).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En particular, la evaluación beneficio-riesgo debe tener en cuenta que el riesgo de eventos tromboembólicos venosos puede aumentar de forma exagerada si se da una combinación de factores de riesgo. En este caso, debe tenerse en cuenta el riesgo total de TEV. Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo al mismo tiempo, que la sitúan en un alto riesgo de trombosis venosa en general.

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Nota
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Es especialmente importante si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de pierna o cadera, cirugía neuroquirúrgica o trauma severo	En estos casos, es recomendable interrumpir el uso de los comprimidos (al menos cuatro semanas antes de una cirugía planificada) y reanudarlo hasta dos semanas después de la movilización completa. Deberá usar un método anticonceptivo diferente para evitar embarazos no deseados. Deberá considerarse una profilaxis de trombosis si no se suspendió por adelantado el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.
Antecedentes familiares (cualquier tipo de tromboembolismo venoso en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, antes de los 50 años).	Si se tiene la sospecha de que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le consulte sobre el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg. Si el examen revela indicios de trombofilia, el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado.
Otras enfermedades asociadas con un riesgo elevado de TEV.	Lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), anemia falciforme, enfermedades malignas.
Edad	Especialmente en personas mayores de 35 años

Nota: La inmovilización temporal, como los viajes en avión de más de 4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo.

No hay consenso sobre el posible papel de las varices y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hay que tener en cuenta que el riesgo de eventos tromboembólicos en el periodo posparto está aumentado. Hay datos que sugieren que el riesgo de trombosis puede aumentar hasta 12 semanas después del parto.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

Se aconseja a la paciente que busque atención médica inmediata si aparecen uno o más de los siguientes síntomas y que informe al profesional sanitario de que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Los síntomas de trombosis venosa profunda pueden incluir:

- Hinchazón unilateral en una pierna o a lo largo de una vena de la pierna;
- Sensación de tensión o dolor en una pierna, incluso si sólo se siente al estar de pie o al caminar;
- Sobrecalentamiento, enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna afectada.

Los síntomas de la embolia pulmonar pueden ser:

- Falta de aire súbita e inexplicable, respiración rápida o falta de aire; intolerancia al esfuerzo;
- Aparición repentina de tos, posiblemente con esputo sanguinolento;
- Dolor intenso y repentino en el pecho, que puede intensificarse al respirar profundamente;
- Somnolencia intensa, mareos o ansiedad;
- Taquicardia o arritmias.

Algunos de estos síntomas (por ejemplo, la falta de aire o la tos) no son específicos y pueden interpretarse erróneamente como acontecimientos comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias).

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Los estudios epidemiológicos también han relacionado el uso de anticonceptivos hormonales con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (como el infarto de miocardio, ataque cerebrovascular o los ataques isquémicos transitorios). Antes de tomar la decisión de prescribir Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se debe informar a la paciente sobre este riesgo y, en particular, sobre cómo cualquier factor de riesgo individual preexistente puede aumentar aún más este riesgo.

En muy raras ocasiones, también se han notificado trombosis en otros vasos sanguíneos (como las arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales) en usuarias de AOC.

Factores de riesgo de TEA

Existe un mayor riesgo de lesión cerebrovascular u otras complicaciones tromboembólicas arteriales en las usuarias de AOC, especialmente en las mujeres que ya presentan factores de riesgo para dichas enfermedades (véase la tabla). En particular, debe tenerse en cuenta en la evaluación beneficio-riesgo que el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales puede aumentar de forma exagerada si se da una combinación de factores de riesgo. En este caso, debe considerarse el riesgo global de sufrir un TEA. prescribir Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado en pacientes con alto riesgo de TEA debido a un factor de riesgo grave o múltiple.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Factor de riesgo	Nota
Edad	Especialmente, personas mayores a 35 años
Fumadora	Se aconseja a las mujeres no fumar si desea usar un AOC. Se aconseja a las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando que utilicen otro método anticonceptivo.
Hipertensión Arterial	
Diabetes mellitus	En los diabéticos con complicaciones vasculares preexistentes, el uso de AOC está contraindicado.
Dislipoproteinemia	
Enfermedad valvular cardíaca	
Fibrilación auricular	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (tromboembolismo arterial en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, es decir, antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le haga la consulta antes de tomar una decisión sobre el uso de un AOC. Si el examen revela indicios de trombofilia, el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado.
Migraña	El aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede ser un síntoma prodromático de un evento cerebrovascular y puede ser una razón para ordenarse la interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas con riesgo incrementado de TEA	Hiperhomocisteinemia, lupus eritematoso sistémico, anemia de células falciformes, enfermedades malignas.

Síntomas de TEA

Se aconseja a la paciente que busque atención médica inmediata cuando experimente uno o más de los siguientes síntomas y que informe al profesional sanitario que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Los síntomas de una lesión cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentina de la cara, el brazo o la pierna, especialmente de una mitad del cuerpo;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Confusión repentina;
- Problemas de pronunciación o comprensión;
- Alteraciones visuales repentinas en uno o ambos ojos;
- Trastornos repentinos de la marcha;
- Mareos;
- Trastornos del equilibrio o de la coordinación;
- Dolor de cabeza súbito, intenso o prolongado, de causa desconocida;
- Pérdida de conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas de infarto de miocardio pueden incluir:

- Dolor, malestar, sensación de presión, pesadez, opresión o tirantez en el pecho, brazo o detrás del esternón;
- Dolor que se irradia en la espalda, la mandíbula, el cuello, el brazo o el estómago;
- Sensación de plenitud, malestar estomacal o náuseas
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- Debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar
- Taquicardia o arritmias.
- Otros síntomas de oclusión vascular pueden ser:
- Dolor súbito, hinchazón o cianosis leve de una extremidad;
- Abdomen agudo.

Sospecha de predisposición hereditaria o adquirida a las complicaciones tromboembólicas

Si se sospecha una predisposición hereditaria o adquirida a las complicaciones tromboembólicas, está indicado una aclaración fisiológica de la coagulación por parte de un especialista, que puede iniciar una determinación de determinados parámetros hemostáticos.

Cáncer

Cérvix o cuello uterino

En algunos estudios epidemiológicos, se ha informado de un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso a largo plazo de AOC (>5 años). Sin embargo, sigue siendo controvertido hasta qué punto este resultado está influido por otros factores como la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (el factor de riesgo más fuerte), la frecuencia de participación en el tamizado cervical o el comportamiento sexual.

Mama

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos describe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1,24$) de aparición de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC. Durante los primeros 10 años tras la interrupción de un AOC, el riesgo adicional desaparece gradualmente. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que han consumido AOC en la actualidad o

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recientemente es pequeño en comparación con el riesgo global de cáncer de Brust. Estos estudios no aportan ninguna prueba de causalidad. El aumento del riesgo observado puede deberse a una detección más temprana en las usuarias de AOC, así como a los efectos biológicos del AOC o a ambos factores juntos. Los cánceres de mama en las mujeres que han utilizado alguna vez AOC tendían a estar clínicamente menos avanzados en el momento del diagnóstico que en las mujeres que nunca habían utilizado AOC.

Hígado

En raros casos, con el uso de agentes hormonales como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se han observado cambios benignos, e incluso menos a menudo malignos, en el hígado, cuyas posibles complicaciones incluyen hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Si se producen molestias abdominales superiores graves, aumento del tamaño del hígado o indicios de hemorragia intraabdominal, debe incluirse un tumor hepático en las consideraciones de diagnóstico diferencial.

Trastornos depresivos

La depresión o los estados de ánimo depresivos son conocidos como posibles efectos indeseables en el uso de hormonas sexuales, incluidos los anticonceptivos hormonales (véase también la sección 4.8 "Efectos adversos"). Estos trastornos pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo de suicidio o de comportamiento suicida. Por lo tanto, las usuarias de anticonceptivos hormonales deben ser informadas sobre los posibles síntomas de trastornos depresivos. Se debe aconsejar enfáticamente a la usuaria que se ponga en contacto con un médico inmediatamente si nota cambios de humor u otros síntomas de depresión mientras utiliza el anticonceptivo.

Las usuarias con antecedentes de depresión grave deben ser objeto de un cuidadoso seguimiento. Si se vuelven a producir trastornos depresivos graves con el uso de como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, debe suspenderse el medicamento.

Otras precauciones

Las mujeres que utilizan un anticonceptivo hormonal no deben ser tratadas simultáneamente con preparados de hierba de San Juan (*Hypericum*), ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado hemorragias intermenstruales y casos individuales de embarazos no deseados (véase también "Interacciones").

En mujeres con hipertrigliceridemia existente o familiar, puede esperarse un aumento del riesgo de pancreatitis cuando se utilizan AOC.

Hipertensión Arterial

Aunque se informa de un ligero aumento de la presión arterial con relativa frecuencia con el uso de AOC,

son raros los niveles elevados de presión arterial clínicamente relevantes. Si se produce un aumento clínicamente significativo de la presión arterial con el uso de un AOC (con mediciones

repetidas), el AOC debe interrumpirse. En su caso, puede considerarse la reutilización de un AOC cuando las cifras de la presión arterial (bajo tratamiento) hayan vuelto a la normalidad.

Reducción de la tolerancia a la glucosa-diabetes mellitus

Se ha informado de la reducción de la tolerancia a la glucosa con el uso del AOC. Por lo tanto, los diabéticos, así como las pacientes con tolerancia reducida a la glucosa, deben ser controlados cuidadosamente durante el uso de un AOC, especialmente durante los primeros meses. Sin embargo, por lo general no es necesario ajustar el tratamiento antidiabético.

Trastornos hepáticos

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del AOC hasta que los niveles de la función hepática se hayan normalizado.

En caso de reaparición de la ictericia colestásica que apareció por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de hormonas esteroideas sexuales, debe interrumpirse la administración de AOC. En pacientes con hepatitis C que utilizaron simultáneamente AOC que contenían etinilestradiol, se observó un aumento de la ALT (incluyendo casos de un aumento de más de cinco veces, en casos individuales hasta más de 20 veces el límite superior del rango normal) con una frecuencia significativamente mayor utilizando la combinación activa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utilizada en infecciones por el VHC con o sin dasabuvir que en pacientes tratados exclusivamente con los agentes antivirales (véase "Interacciones"). También se observaron aumentos similares de la ALT con medicamentos contra el VHC que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Por lo tanto, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe interrumpirse antes de iniciar la terapia con estas combinaciones de medicamentos. Siempre que se disponga de valores hepáticos normales, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede volver a iniciarse como muy pronto 2 semanas, pero mejor 4 semanas después de interrumpir las combinaciones de ingrediente activo de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con un intervalo inferior a 4 semanas, debido a las propiedades inductoras de enzimas del ritonavir, la eficacia del AOC puede seguir viéndose afectada y, por tanto, debe utilizarse también un método de barrera (véase la sección "Interacciones/Inductores de enzimas"). Esto último es especialmente relevante cuando la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se utiliza junto con el agente potencialmente teratogénico ribavirina.

Los estrógenos pueden aumentar la litogenicidad de la bilis. Se han notificado casos de colelitiasis y otras enfermedades de la vesícula biliar (por ejemplo, colecistitis) en relación con el uso de anticonceptivos hormonales.

Angioedema

En mujeres con angioedema hereditario y/o adquirido, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Las siguientes enfermedades pueden aparecer o verse afectadas negativamente tanto durante el embarazo como durante el uso de un AOC, pero los datos disponibles no permiten sacar

conclusiones claras en cuanto a una asociación causal con el uso de un AOC: ictericia colestática y/o prurito; colelitiasis; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea menor; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis. El uso de AOC también se ha asociado a la aparición de enteritis regionalis Crohn y colitis ulcerativa.

Cloasma

En mujeres predispuestas, el uso de AOC puede provocar ocasionalmente un cloasma, que se ve reforzado por la exposición solar intensa. Por lo tanto, las mujeres propensas a ello no deben exponerse a una fuerte radiación UV.

Otras precauciones

Se trata de aclarar que los AOC no proporcionan protección contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Se ha demostrado que la ingesta regular de ácido fólico antes y durante el embarazo contribuye a la prevención de los defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia). Por ello, al suspender la anticoncepción hormonal, se recomienda la ingesta continuada de 0,4 mg de ácido fólico al día (por ejemplo, en forma de preparado multivitamínico) a todas las mujeres que quieran o puedan quedarse embarazadas, además de una dieta rica en ácido fólico.

Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la fructosa/galactosa, malabsorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sucrasa - isomaltosa no deben utilizar este medicamento.

INSERTO

Cuando debe tener especial cuidado con Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) Comprimidos Recubiertos

¿Cuándo debe consultar a su médico?

Busque asistencia médica urgente

- Si nota posibles signos de un coágulo de sangre que pueden significar que está sufriendo un coágulo de sangre en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo de sangre en el pulmón (es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un ictus (ver sección “Coágulo de sangre (trombosis)” a continuación).

Para obtener una descripción de los síntomas de estos efectos adversos graves, consulte la tabla “Cómo reconocer un coágulo de sangre”.

Si se presentan uno o más de los siguientes síntomas, debe ponerse en contacto con un médico inmediatamente:

- Migraña de nueva aparición o dolor de cabeza inusualmente intenso;
- Dificultad repentina para respirar o aparición súbita de tos de causa poco clara;
- Dolor de piernas inexplicable con o sin hinchazón;
- Alteración repentina de la visión, el oído, el habla u otra percepción;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Dolor intenso y repentino en la parte superior del abdomen o en el pecho, con o sin irradiación al brazo;
- Aparición repentina de mareos, debilidad, pérdida de sensibilidad;
- Colapso;
- al menos 4 semanas antes de las operaciones previstas y durante la recuperación tras el accidente o la operación;
- Aumento significativo de la presión arterial en varias tomas;
- depresión;
- ictericia; -embarazo o sospecha de embarazo
- si está embarazada o se sospecha que está embarazada.

Es importante que informe a su médico si las siguientes condiciones existen o han existido alguna vez, o empeoran o aparecen por primera vez mientras está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)

-Si tiene periodos irregulares, cambios en las mamas, antecedentes familiares de cáncer de mama o crecimientos benignos en el útero (llamados fibromas);

-Si tiene una acumulación de líquido en los tejidos (llamada edema);

-Si tiene una enfermedad renal grave;

-Si tiene epilepsia o la enfermedad de San Vito (corea menor);

-Si tiene depresión

-Si tiene niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia) o antecedentes familiares de esta enfermedad. Se ha informado de un mayor riesgo de pancreatitis (inflamación del páncreas) con el uso de CHC para la hipertrigliceridemia;

-Si tiene flebitis (tromboflebitis superficial);

-Si tiene varices (venas varicosas);

-Si tiene una enfermedad del hígado (por ejemplo, ictericia) o de la vesícula biliar (por ejemplo, cálculos biliares);

-Si tiene la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad inflamatoria intestinal);

-Si tiene lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad que afecta a su sistema inmunitario natural);

-Si tiene el síndrome hemolítico urémico (SHU; un trastorno de la coagulación de la sangre que provoca insuficiencia renal);

-Si tiene la enfermedad de células falciformes (un trastorno sanguíneo poco frecuente);

-Si has tenido una infección por herpes durante un embarazo anterior (herpes gestationis);

-Si tiene un determinado tipo de pérdida de audición en el oído medio (otosclerosis);

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Si tiene la enfermedad metabólica porfiria.

En raras ocasiones, pueden aparecer manchas marrones en la cara (cloasma), especialmente si se han visto en un embarazo anterior. Si usted es propenso a esto, debe evitar los baños de sol prolongados y los rayos ultravioleta mientras toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

En las mujeres con angioedema hereditario (heredado) y/o adquirido (hinchazón de la piel y las mucosas), la toma de estrógenos puede desencadenar el angioedema o aumentar los síntomas.

Es importante recordar que el riesgo global de un coágulo de sangre perjudicial debido a Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) Comprimidos Recubiertos

COÁGULOS DE SANGRE

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre que puede bloquear un vaso sanguíneo. Si utiliza un anticonceptivo oral combinado (AOC) como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre es mayor que si no lo utiliza.

Pueden producirse coágulos de sangre

-en las venas (llamada trombosis venosa, tromboembolismo venoso)

-en las arterias (la llamada "trombosis arterial", "tromboembolismo arterial").

La trombosis suele producirse en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). Si un coágulo de sangre se desprende de la pared de la vena, puede avanzar y obstruir las arterias de los pulmones, dando lugar a una enfermedad denominada embolia pulmonar. En muy raras ocasiones, también pueden producirse coágulos en los vasos sanguíneos del corazón, lo que puede provocar un infarto. Los coágulos de sangre en el cerebro pueden provocar un accidente cerebrovascular. En muy raras ocasiones, pueden formarse coágulos en otras partes del cuerpo, como el hígado, los intestinos, los riñones o el ojo.

Los episodios tromboembólicos venosos o arteriales pueden causar, en raras ocasiones, graves daños permanentes a la salud o ser mortales.

CÓMO RECONOCER UN COÁGULO DE SANGRE

Busque asistencia médica urgente si nota alguno de los siguientes signos o síntomas.

¿Experimenta alguno de estos signos?	¿Qué es posible que esté sufriendo?
Hinchazón de una pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna o pie, especialmente cuando va acompañada de: • Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o caminar. • Aumento de la temperatura en la pierna afectada. • Cambio de color de la piel de la pierna, p. ej. Si se pone pálida, roja o azul.	Trombosis venosa profunda
• Falta de aliento repentina sin causa conocida o respiración rápida. • Tos repentina sin una causa clara, posiblemente tosiendo sangre. • Dolor en el pecho agudo que puede aumentar al respirar hondo. • Aturdimiento intenso, mareo o vértigo. • Latidos del corazón acelerado o irregular. • Dolor de estómago intenso. Si no está segura, consulte a un médico, ya que algunos de estos síntomas como la tos o la falta de aliento se pueden confundir con una afección más leve como una infección respiratoria (p. ej. un “catarro común”).	Embolia pulmonar
Síntomas que se producen con más frecuencia en un ojo: • Pérdida inmediata de visión, o bien • Visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión.	Trombosis de las venas retinianas (coágulo de sangre en el ojo).
• Dolor, molestias, presión, pesadez en el pecho. • Sensación de opresión o plenitud en el pecho,	Ataque al corazón

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

¿Experimenta alguno de estos signos?	¿Qué es posible que esté sufriendo?
brazo o debajo del esternón. • Sensación de plenitud, indigestión o ahogo. • Malestar de la parte superior del cuerpo que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo y el estómago. • Sudoración, náuseas, vómitos o mareo. • Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento. • Latidos del corazón acelerado o irregular.	
• Debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo. • Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender. • Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos. • Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación. • Dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado sin causa conocida. • Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones. A veces los síntomas de un ictus pueden ser breves, con una recuperación casi inmediata y completa, pero de todos modos debe buscar asistencia médica urgente ya que puede correr riesgo de sufrir otro ictus.	Ictus
• Hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. • Dolor de estómago intenso (abdomen agudo).	Coágulos de sangre que bloquean otros vasos sanguíneos.

COÁGULOS DE SANGRE EN UNA VENA

¿Qué puede ocurrir si se forma un coágulo de sangre en una vena?

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados se ha relacionado con un aumento del riesgo de coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa). No obstante, estos efectos adversos son raros. Se producen con más frecuencia en el primer año de uso de un anticonceptivo hormonal combinado. Este aumento del riesgo está presente desde la primera vez que se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) o cuando se vuelve a tomar (después de un periodo sin AOC de al menos 4 semanas o más). Los datos de un amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo se produce predominantemente durante los tres primeros meses.
- Después del primer año, el riesgo disminuye, pero siempre se mantiene ligeramente más alto que si no se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).
- Cuando se deja de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el riesgo de que se produzcan coágulos de sangre vuelve a la normalidad en unas pocas semanas.

¿Cuál es el riesgo de que se forme un coágulo en una vena?

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo general de sufrir un coágulo de sangre en la pierna o en el pulmón cuando se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) es bajo, pero es varias veces mayor que en las mujeres que no toman Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg):

Aproximadamente 2 de cada 10.000 mujeres que no están embarazadas ni utilizan un AOC tendrán un coágulo de sangre en el transcurso de un año.

Entre 8 y 11 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) tendrán un coágulo de sangre en un año. Alrededor de 5 a

7 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC con levonorgestrel, noretisterona o norgestimato tendrán un coágulo de sangre en un año.

En ambos casos, el número de coágulos de sangre por año es inferior al esperado durante el embarazo o en el posparto.

El riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo varía en función de su historial médico personal (véase la siguiente sección "Factores que aumentan el riesgo de sufrir un coágulo en una vena").

Factores que aumentan el riesgo de un coágulo en una vena

Aumenta el riesgo de que se forme un coágulo en las venas (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar):

- Con el aumento de la edad (especialmente a partir de los 35 años aproximadamente);

- Con sobrepeso (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);

- En caso de aparición previa de un coágulo sanguíneo (trombosis venosa, embolia pulmonar o cualquier otra), en caso de un hermano o padre a una edad temprana (menor de 50 años), o si usted o uno de sus parientes cercanos tiene trastornos hereditarios de la coagulación de la sangre conocidos o sospechados (la llamada trombofilia). En este caso, debe consultar a un especialista antes de empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Si el examen muestra evidencia de trombofilia, no debe tomarse Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

- En caso de inmovilización de larga duración, cirugía mayor, cualquier procedimiento quirúrgico en las piernas o si una pierna está enyesada, así como en caso de lesiones graves. En estos casos, debe suspenderse el uso de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (al menos 4 semanas antes de la intervención quirúrgica prevista). El médico decidirá cuándo se puede volver a utilizar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (como muy pronto 2 semanas después de la movilización completa);

- Sentarse durante mucho tiempo, como en el caso de los vuelos de larga duración (>4 horas), sobre todo si tiene alguno de los otros factores mencionados.

El riesgo de que se formen coágulos de sangre aumenta hasta 12 semanas después del parto. Por lo tanto, debe preguntar a su médico cuándo puede volver a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otros factores de riesgo son el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la drepanocitosis y el cáncer.

Es importante que le diga a su médico si alguno de estos puntos se aplica a usted, incluso si no está seguro. Su médico puede decidir entonces suspender Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) si es necesario.

¿Cuándo aumenta el riesgo de formación de coágulos en una arteria?

Al igual que un coágulo en una vena, un coágulo en una arteria puede tener graves consecuencias. Puede provocar un ataque al corazón o un derrame cerebral, por ejemplo.

Factores que aumentan el riesgo de formación de un coágulo en una arteria

Es importante tener en cuenta que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un ictus debido a la toma de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) es muy bajo, pero puede aumentar:

- Al envejecer (más de 35 años);
- Si fuma. Cuando tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), se le aconseja que deje de fumar. Si no puede dejar de fumar y tiene más de 35 años, su médico puede aconsejarle que utilice otro método anticonceptivo;
- Si tiene sobrepeso (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Si tiene la presión arterial alta;
- Si uno de sus familiares más cercanos ha sufrido un infarto o un ictus a una edad temprana (menos de 50 años). En este caso, también puede aumentar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular;
- Si usted o alguien de su familia inmediata tiene niveles altos de lípidos en sangre (colesterol o triglicéridos);
- Si sufre de migrañas, especialmente de migrañas con aura;
- Si tiene problemas de corazón, como una valvulopatía cardíaca o fibrilación auricular (un determinado trastorno del ritmo cardíaco);
- Si eres diabética.

Otros factores de riesgo son la hiperhomocisteinemia y el lupus eritematoso sistémico.

Si más de una de estas condiciones se aplica a usted, o si una de ellas es particularmente grave, su riesgo de desarrollar un coágulo de sangre también puede aumentar.

Informe a su médico si se produce algún cambio en cualquiera de los aspectos anteriores mientras está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), por ejemplo, si empieza a fumar, si un familiar cercano tiene una trombosis por una razón desconocida o si aumenta mucho de peso.

Enfermedades tumorales

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El cáncer de mama se detectó con una frecuencia ligeramente mayor en las mujeres que utilizaban AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) que en las mujeres de la misma edad que no utilizaban dichos preparados. Sin embargo, 10 años después de dejar estos preparados, ya no hay ninguna diferencia. No se sabe si la diferencia se debe a estos preparados. Es posible que estas mujeres sólo fueran examinadas con más cuidado y frecuencia, de modo que el cáncer de mama se detectara antes.

En raras ocasiones, tras el uso prolongado de agentes hormonales como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), se han observado cambios benignos, y más raramente malignos, en el hígado, que pueden provocar hemorragias internas y obligar a suspender el preparado. Por lo tanto, debe informar a su médico si experimenta un malestar abdominal superior inusual e intenso.

En algunos estudios, las mujeres que utilizaron un AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) durante mucho tiempo tenían más probabilidades de padecer cáncer de cuello de útero. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello de útero es una infección de larga duración por el virus del papiloma (infección por VPH). No se sabe hasta qué punto el uso a largo plazo de AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) u otros factores como el comportamiento sexual (por ejemplo, el cambio frecuente de pareja con transmisión del virus) pueden haber contribuido a la mayor incidencia de cáncer de cuello de útero observada en los estudios.

Los tumores mencionados pueden ser mortales o poner en peligro la vida.

Trastornos psiquiátricos

Algunas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) informan de depresión o estado de ánimo deprimido. La depresión puede ser severa y ocasionalmente llevar a pensamientos suicidas. Si experimenta cambios de humor y síntomas depresivos, acuda a un médico lo antes posible.

Otras precauciones

Las hormonas de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) pueden afectar a los resultados de ciertos análisis de sangre. Por lo tanto, informe a su médico de que está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) si se somete a un análisis de sangre.

Se ha demostrado que el consumo regular de ácido fólico antes y durante el embarazo ayuda a prevenir los defectos del tubo neural (espina bífida = espalda abierta, anencefalia = ausencia del cráneo y de partes del cerebro). Por ello, cuando se interrumpe la anticoncepción hormonal, se recomienda la ingesta continuada de 0,4 mg de ácido fólico al día (por ejemplo, en forma de preparado multivitamínico) a todas las mujeres que quieran o puedan quedarse embarazadas, además de una dieta rica en ácido fólico.

Por favor, tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) sólo después de consultar a su médico si se sabe que padece una intolerancia al azúcar.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más graves asociadas a la toma de AOC se describen en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones" (véase allí). Los efectos indeseables graves son, en particular, el tromboembolismo arterial y venoso.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (N= 4942) con Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se enumeran a continuación por sistema de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); no conocidas (basadas principalmente en notificaciones espontáneas de la vigilancia del mercado, la frecuencia exacta no puede estimarse):

Infecciones y enfermedades parasitarias

Poco frecuentes: vaginitis/vulvovaginitis, candidiasis vaginal u otras infecciones fúngicas vulvovaginales, infecciones del tracto urinario.

Raras: salpingo-ooforitis, cervicitis, mastitis, herpes oral.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: Leiomiomas uterinos, fibroadenomas de la mama.

Enfermedades de la sangre y del sistema linfático

Raras: anemia.

Enfermedades del sistema inmunitario Poco frecuentes: hipersensibilidad. Enfermedades endocrinas

Raras: virilismo.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: aumento de peso, aumento del apetito, anorexia.

Raros: pérdida de peso o fluctuaciones de peso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: estado de ánimo deprimido.

Raros: irritabilidad, depresión, disminución de la libido, agresividad, labilidad psicológica. Desconocidos: Cambios de humor.

Enfermedades del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuentes: somnolencia, migraña, mareos. Raros: insomnio y otros trastornos del sueño, distonía.

Enfermedades oculares

Raros: ojo seco, irritación ocular, oscilaciones, disminución de la visión. Desconocidas: Intolerancia a las lentes de contacto.

Enfermedades del oído y del laberinto

Raros: acúfenos, alteración de la audición, pérdida súbita de la audición.

Enfermedades del corazón/vasculares

Poco frecuentes: taquicardia, hipertensión, hipotensión.

Raras: palpitaciones, trastornos cardiovasculares, varices, dolor venoso, tromboflebitis, eventos tromboembólicos venosos (p. ej. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), eventos tromboembólicos arteriales (p. ej. ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio), sofocos, desregulación ortostática.

Enfermedades de las vías respiratorias, del tórax y del mediastino

Poco frecuentes: asma, hiperventilación.

Enfermedades del tracto gastrointestinal

Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal, vómitos, tensión abdominal, diarrea.

Raras: dispepsia, gastritis, enteritis.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: acné, alopecia, exantema (incluyendo exantema macular), prurito (incluyendo prurito generalizado), dermatitis alérgica.

Raras: eczema, trastornos de la pigmentación, dermatitis atópica, cloasma, hirsutismo, urticaria, hiperhidrosis, piel seca, seborrea, caspa, psoriasis, náuseas de araña.

Desconocido: Eritema nodoso, Eritema multiforme.

Enfermedades del músculo esquelético, del tejido conectivo y de los huesos

Poco frecuentes: dolor de tracción, mialgia.

Raras: dolor en las extremidades, molestias musculoesqueléticas.

Enfermedades de los órganos genitales y de la glándula mamaria

Común: dolor en el pecho (incluyendo la sensibilidad de las mamas).

Poco frecuentes: dismenorrea, hemorragias anormales por privación (como menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea), intermenorrea, quistes ováricos, aumento de tamaño de las mamas, flúor vaginal, dolor abdominal bajo, edema torácico, prurito vulvovaginal.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raros: displasia cervical, cambios fibroquísticos en las mamas, galactorrea, quistes mamarios, dispareunia.

Enfermedades generales

Poco frecuentes: fatiga (incluyendo debilidad y malestar), edema periférico.

Raros: dolor torácico, fiebre, enfermedad similar a la gripe.

Además, se han notificado los siguientes efectos adversos en usuarios de otros AOC, que se explican con más detalle en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones cambios en la tolerancia a la glucosa, agitación, epilepsia, otosclerosis, estreñimiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, disfunción hepática, colelitiasis, ictericia colestática y/o prurito, tumores hepáticos (benignos y malignos), porfiria, síndrome hemolítico-urémico, herpes gestacional, espasmos musculares, aumento del tamaño de los fibromas uterinos, carcinoma cervical, lupus eritematoso sistémico, corea de Sydenham. No en todos los casos se asegura una relación causal con el uso de anticonceptivos hormonales.

Notificación de eventos adversos

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización para comercialización del medicamento. Ya que esto permite la monitorización continua del balance beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

INSERTO

Qué efectos secundarios puede tener Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?

Por favor, hable con su médico sobre cualquier efecto secundario, especialmente los síntomas graves o de larga duración, o los cambios en su salud que sospeche que son causados por el AOC. Los efectos secundarios más graves asociados al uso de AOC se describen en la sección "Cuándo hay que tener cuidado al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)" (ver allí).

Todas las mujeres que toman Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) tienen un mayor riesgo de sufrir coágulos en las venas (tromboembolismo venoso) o en las arterias (tromboembolismo arterial).

La posibilidad de que se produzca un coágulo sanguíneo puede aumentar si tiene otra enfermedad que incremente este riesgo (para más información sobre las enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo y los síntomas de un coágulo sanguíneo, consulte la sección "Coágulos sanguíneos" en la sección "¿Cuándo debe tener cuidado al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)).

Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg):

Común (afecta de 1 a 10 de cada 100 usuarias).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dolor de cabeza, molestias en los senos, como sensación de dolor o sensibilidad en los mismos.

Ocasionalmente (afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 usuarias).

Inflamación de la vagina (vaginitis/vulvovaginitis), aftas (candidiasis vaginal) u otras infecciones fúngicas de la vagina, infecciones del tracto urinario, hipersensibilidad, aumento del apetito, pérdida severa del apetito (anorexia), estado de ánimo deprimido, somnolencia, migraña, mareos, aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia), aumento o disminución de la presión arterial, dolor de espalda, dolor muscular, dolor abdominal e hinchazón del abdomen, náuseas, vómitos o diarrea, acné, pérdida de cabello (alopecia), erupción cutánea, picor (vaginal, ocasionalmente por todo el cuerpo), reacciones alérgicas en la piel, alteración del sangrado menstrual, incluyendo sangrado menstrual abundante (menorragia), sangrado menstrual ligero (hipomenorrea), sangrado menstrual infrecuente (oligomenorrea) o ausencia de sangrado menstrual (amenorrea), menstruaciones dolorosas (dismenorrea), hemorragias intermitentes, aumento de tamaño de las mamas, edema mamario, flujo vaginal, quistes ováricos, dolor abdominal, cansancio, debilidad y malestar general, retención de líquidos en brazos o piernas (edema periférico), aumento de peso.

Raro (afecta de 1 a 10 de cada 10.000 usuarios). Inflamación de las trompas de Falopio y de los ovarios, inflamación de las mamas, inflamación del cuello uterino, herpes labial (herpes oral), bultos benignos en el útero, cambios benignos en las mamas (fibroadenomas mamarios), anemia, virilismo (desarrollo de características sexuales masculinas secundarias), pérdida de peso o fluctuaciones de peso, aumento de los niveles de grasa en la sangre, aumento de los niveles de colesterol, irritabilidad, disminución de la libido, agresividad, inestabilidad mental, inflamación de una vena, varices, dolor en las venas, coágulos de sangre en una vena o arteria, por ejemplo: en una pierna o un pie (es decir, trombosis venosa profunda), en los pulmones (es decir, embolia pulmonar), infarto de miocardio, apoplejía, síntomas temporales parecidos a un infarto de miocardio denominados ataque isquémico transitorio, latidos cardíacos irregulares, enrojecimiento, sensación de mareo o debilidad al levantarse desde una posición sentada o tumbada, insomnio y otros trastornos del sueño, contracciones musculares persistentes, que pueden incluir, por ejemplo, una convulsión o un infarto.

Ojos secos o irritados, impresión de objetos que se tambalean (oscilopsia) u otras alteraciones visuales, zumbidos en los oídos, pérdida de audición, pérdida repentina de audición, asma, hiperventilación, Acidez (dispepsia), gastritis, enteritis (inflamación de los intestinos), eczema, trastornos de la pigmentación, dermatitis atópica, manchas pigmentadas (cloasma), aumento del vello corporal (hirsutismo), urticaria, aumento de la sudoración, piel seca, Aumento de la producción de las glándulas sebáceas, caspa, psoriasis, náuseas en forma de telaraña (patrón de pequeños vasos sanguíneos en la piel con una mancha roja central), dolor en brazos o piernas, problemas óseos o musculares, displasia cervical (cambio en el revestimiento del cuello uterino), bultos en las mamas (cambios fibroquísticos en las mamas), secreción del pezón, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), dolor en el pecho, fiebre, enfermedad similar a la gripe.

Los efectos secundarios que se producen con una frecuencia desconocida mientras se toma la Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) son: Cambios de humor, intolerancia a las lentes de contacto, trastornos cutáneos como el eritema nodoso o multiforme.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los siguientes efectos adversos también se han notificado en usuarias de otros anticonceptivos hormonales (véase también el apartado "¿Cuándo debe tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg): Cambios en los niveles de azúcar en sangre en mujeres diabéticas, inquietud, epilepsia, pérdida de audición, estreñimiento, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), enfermedad hepática (Ej. Ictericia, tumores hepáticos), cálculos biliares, porfiria (trastorno metabólico), síndrome urémico hemolítico (trastorno de la coagulación de la sangre), herpes gestacional (infección por herpes durante un embarazo anterior), calambres musculares, Aumento del tamaño de los fibromas uterinos (formación de tejido en el útero), cáncer de cuello de útero (carcinoma cervical), empeoramiento del lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmune crónica) o corea de Sydenham (enfermedad neurológica). No es segura la relación causal con el uso de anticonceptivos hormonales en todos los casos.

Si nota algún efecto secundario, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. Esto se aplica en particular a los efectos secundarios que no se mencionan en este prospecto.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Para identificar posibles interacciones, debe consultarse también el resumen de las características del producto de los medicamentos administrados al mismo tiempo.

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales
Inductores enzimáticos

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y los fármacos que pueden inducir las enzimas microsómicas y, por tanto, provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, pueden provocar una disminución de la eficacia anticonceptiva, así como una hemorragia intermenstrual. Esto se aplica, por ejemplo, a los barbitúricos, el bosentan, la carbamazepina, el felbamato, el modafinilo, la oxcarbazepina, la fenitoína, la primidona, la rifabutina, la rifampicina y el topiramato, así como a los medicamentos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La inducción enzimática puede observarse al cabo de pocos días. La máxima inducción enzimática se alcanza generalmente después de 2-3 semanas y puede durar hasta 4 semanas después de la interrupción de estos medicamentos. Se debe animar a las mujeres que reciben tratamiento con uno de estos medicamentos a corto plazo a que utilicen temporalmente un método anticonceptivo no hormonal además del AOC o a que elijan otro tipo de anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el uso simultáneo de los medicamentos, así como durante otros 28 días después de la interrupción del tratamiento. Si el uso simultáneo de un inductor enzimático se prolonga más allá del final del empaque actual del AOC, el siguiente empaque del AOC debe iniciarse inmediatamente, es decir, sin respetar el intervalo libre de administración habitual.

Para el tratamiento a largo plazo con fármacos que conducen a la inducción de la enzima en el hígado, deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además, se sabe que diversos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y de la transcriptasa inversa no nucleósida pueden provocar la disminución o el aumento de las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos. Esto se aplica en particular al inhibidor del CYP3A cobicistat utilizado como refuerzo.

En particular, los inhibidores de la proteasa como el ritonavir o el nelfinavir (incluidas sus combinaciones) son conocidos como potentes inhibidores del CYP3A4, pero pueden tener propiedades inductoras de la enzima cuando se utilizan simultáneamente con hormonas esteroideas, reduciendo así los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos.

Inhibidores enzimáticos

Los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina), el diltiazem, el verapamilo y el zumo de pomelo, pueden aumentar los niveles plasmáticos de los estrógenos y/o progestágenos, provocando así mayores efectos adversos.

Las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentaron las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol entre 1,4 y 1,6 veces cuando se tomaba un contraceptivo hormonal combinado que contenía 0,035 mg de etinilestradiol. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la atorvastatina y la rosuvastatina, también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales (cada uno de ellos aumenta en un 20-30% el AUC de los componentes del estrógeno y la progestina) y, por lo tanto, pueden dar lugar a una mayor aparición de efectos indeseables.

Interferencia con la circulación enterohepática

Con el uso simultáneo a corto plazo (hasta 10 días) de antibióticos que no tienen interacciones con el sistema enzimático CYP3A4, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, a la hora de aconsejar al paciente, debe tenerse en cuenta que, en determinadas circunstancias, la enfermedad subyacente (por ejemplo, enfermedades venéreas) para la que se utiliza el antibiótico puede sugerir el uso adicional de un método de barrera.

No se dispone de datos suficientes sobre posibles interacciones en la comedición a largo plazo con antibióticos (e.j. osteomielitis o borreliosis). Si se quiere descartar con seguridad el embarazo, en estos casos durante la terapia antibiótica, así como en los primeros 7 días después de la interrupción, se recomienda el uso adicional de un método de barrera.

Si se producen diarreas y/o vómitos bajo la terapia antibiótica, debe observarse también lo indicado en el apartado "Comportamiento en los trastornos gastrointestinales" de la sección "Posología/aplicación".

Influencia de los anticonceptivos hormonales y de la farmacocinética de otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales también pueden influir en la farmacocinética de algunos otros medicamentos a través de diversos mecanismos de interacción. Pueden inhibir las enzimas microsomales hepáticas o inducir la conjugación hepática, especialmente la glucuronidación. En

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares de otros fármacos pueden aumentar (por ejemplo, la ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, la lamotrigina, véase más adelante). Además, el efecto farmacológico de determinadas sustancias de las siguientes clases de fármacos también puede verse influido: analgésicos, antidepresivos, antidiabéticos, antimaláricos, algunas benzodiazepinas, algunos β -bloqueantes, corticosteroides y anticoagulantes orales. No en todos los casos los cambios en los niveles plasmáticos resultantes de estas interacciones son clínicamente relevantes.

In vitro, el etinilestradiol mostró una inhibición del CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4/5 y CYP2C8. En estudios clínicos, el uso de un anticonceptivo que contenga etinilestradiol provocó un aumento moderado (por ejemplo, melatonina y tizanidina) o leve (por ejemplo, teofilina) de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2, así como un aumento pequeño o inexistente de la exposición a los sustratos del CYP3A4 (por ejemplo, midazolam).

Lamotrigina

Un estudio de interacción con el fármaco antiepiléptico lamotrigina y un anticonceptivo oral combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) mostró un aumento clínicamente relevante del aclaramiento de lamotrigina con la correspondiente disminución significativa de los niveles plasmáticos de lamotrigina cuando estos fármacos se administraron de forma concomitante. Esta reducción de las concentraciones plasmáticas puede ir acompañada de una reducción del control de las convulsiones. Es desconocido hasta qué punto estos hallazgos son transmisibles a otros anticonceptivos combinados con un componente de progestina y/o una dosis de estrógeno diferentes. Sin embargo, se puede suponer que estos preparados tienen un potencial de interacción comparable.

Por lo tanto, si un paciente que toma lamotrigina comienza a tomar Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg de nuevo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina y la concentración de lamotrigina debe ser monitoreada estrechamente al inicio de la terapia. En particular, también debe tenerse en cuenta que puede haber un aumento significativo de los niveles de lamotrigina (posiblemente en el rango tóxico) si se interrumpe el anticonceptivo hormonal (así como posiblemente durante las pausas de 7 días de uso).

Interacciones de mecanismo desconocido

En estudios clínicos, con el uso simultáneo de AOC que contienen etinilestradiol junto con la combinación de fármacos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjo un aumento significativo de la ALT (incluyendo casos de un aumento de más de cinco veces, en casos individuales más de 20 veces el límite superior del rango normal) en comparación con los pacientes tratados exclusivamente con los agentes antivirales. (ULN). También se observaron aumentos similares de la ALT con los medicamentos contra el VHC que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Por lo tanto, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe interrumpirse antes de iniciar la terapia con una combinación antiviral de este tipo (ver también sección 4.3 "Contraindicaciones" y sección 4.4 "Advertencias y precauciones")

INSERTO

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) o provocar hemorragias inesperadas (manchado, hemorragia intermenstrual) si se toman al mismo tiempo: por ejemplo, medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, primidona), de las infecciones por VIH y hepatitis C (por ejemplo Inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), tuberculosis (rifampicina, rifabutina), hipertensión pulmonar (bosentán), un tipo especial de somnolencia excesiva (modafinilo), así como cuando se toman ciertos antibióticos para el tratamiento de determinadas infecciones (tetraciclinas) durante un periodo de tiempo prolongado (más de 10 días) y cuando se toman preparados de hierba de San Juan (véase más adelante).

Si está utilizando alguno de los medicamentos anteriores durante un corto periodo de tiempo, puede seguir tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Sin embargo, durante el tratamiento y durante 28 días después de dejar de tomar este medicamento, debe utilizar medidas anticonceptivas no hormonales adicionales, por ejemplo, preservativos. Consulte a su médico o farmacéutico al respecto.

Si el tratamiento concomitante con el medicamento se prolonga más allá del final del envase actual de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el siguiente envase debe iniciarse sin interrupción, es decir, sin la pausa habitual en la toma del medicamento (ver "Cómo usar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Su médico le dará instrucciones al respecto.

Consulte a su médico o farmacéutico sobre el procedimiento a seguir si tiene que tomar antibióticos durante un periodo más largo (es decir, durante más de 10-14 días) (por ejemplo, por una inflamación de los huesos o una enfermedad de Lyme).

Si está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), no debe utilizar al mismo tiempo un preparado de hierba de San Juan (Hypericum) para la depresión, ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado hemorragias intermitentes y casos aislados de embarazos no deseados.

Algunos medicamentos y el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en la sangre. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos o zumo de pomelo:

- antifúngicos que contienen principios activos como el itraconazol, el voriconazol o el fluconazol;
- ciertos antibióticos (llamados macrólidos) que contienen claritromicina o eritromicina como principio activo;
- ciertos medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (que contienen diltiazem o verapamilo como principio activo);
- fármacos antidolor y antiinflamatorios que contienen etoricoxib como principio activo;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-medicamentos para reducir los niveles elevados de colesterol en sangre que contienen atorvastatina o rosuvastatina como principio activo.

Si es usted diabético, tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) puede modificar su necesidad de medicamentos para reducir el azúcar en sangre (incluida la insulina).

Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), también puede afectar al efecto de otros medicamentos, aumentando o disminuyendo su efecto. Esto afecta, por ejemplo, a la ciclosporina, a la melatonina, a la tizanidina, a la teofilina y al fármaco antiepiléptico lamotrigina (esto podría conducir a un aumento de la frecuencia de las convulsiones, por lo que su médico controlará los niveles de lamotrigina en sangre cuando empiece a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) y cuando deje de tomarlo). También pueden verse afectados otros medicamentos, como analgésicos, antidepresivos, antipalúdicos, sedantes, medicamentos para el corazón, preparados de cortisona y anticoagulantes.

No utilice Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), si tiene hepatitis C y está tomando la combinación de principios activos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, gelcaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ya que puede provocar un aumento de los valores de la función hepática en sangre (aumento de la enzima hepática ALT). Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), no debe volver a tomarse hasta que sus valores hepáticos se hayan normalizado. Por lo tanto, hable con su médico sobre cuándo puede volver a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) después de dejar esta combinación de sustancias activas.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir en contraindicaciones el siguiente texto:

- **Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones.

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg sólo deben ser prescritos por un médico con la experiencia adecuada, que pueda llevar a cabo una educación exhaustiva de la paciente sobre las ventajas e inconvenientes de todos los métodos anticonceptivos disponibles, así como un examen general y ginecológico.

Los comprimidos deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día, si es necesario, con un poco de líquido si es posible. Se toma de forma continua durante 21 días

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

consecutivos. Cada nuevo empaque se inicia tras un intervalo de 7 días sin tomar, en el que suele producirse una hemorragia por privación. Ésta suele comenzar 2-3 días después de la toma del último comprimido (última fila del empaque) y puede continuar si ya se ha iniciado el nuevo empaque.

Cómo empezar a tomar Gianda®

Sin tratamiento anticonceptivo hormonal en el último mes:

La toma del medicamento comenzará el primer día del ciclo menstrual (primer día de la menstruación). Este puede también iniciarse entre los días 2 y 5 del ciclo. Pero en este caso deberá utilizarse un método anticonceptivo adicional no hormonal (métodos de barrera, tipo condón; NO métodos basados en calendario como Knaus-Ogino o el método de la temperatura corporal) durante los primeros 7 días de la ingesta de los comprimidos.

Cambio de un anticonceptivo combinado hormonal ((AOC), anillo vaginal, parche transdérmico):

La ingesta de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe iniciarse el día siguiente a la toma del último comprimido que contenga hormonas del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero no más tarde del día siguiente al intervalo sin ingesta habitual o a la fase de placebo del anticonceptivo hormonal anterior. Si se ha utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe iniciarse el día en que se retire el anillo o parche, pero no más tarde de la hora en que debería aplicarse el siguiente parche o anillo vaginal.

Cambio a partir de un método solo con progestágeno (minipíldora, implantes, inyecciones) o de un Sistema de Liberación Intrauterino (SLI):

El cambio de una minipíldora puede hacerse en cualquier día. El cambio de un implante o un sistema de liberación intrauterino (SLI) tiene que efectuarse el día en que se retire dicho dispositivo y de un preparado inyectable en el momento en que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos, debe utilizarse también un método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Después de un aborto en el primer trimestre,

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se puede tomar de inmediato. En este caso, no se requieren precauciones anticonceptivas adicionales.

Aplicación en el posparto o después de un aborto en el segundo trimestre

A la hora de determinar el momento en el que se puede iniciar (de nuevo) el uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg después del parto o después de un aborto en el 2º trimestre, hay que tener en cuenta que el posparto aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (hasta 12 semanas; ver Advertencias y precauciones).

En cualquier caso, tras un parto o un aborto en el 2º trimestre, la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no debe iniciarse hasta transcurridos 21 a 28 días tras el parto en caso de madres no lactantes o después de un aborto en el segundo trimestre. Con un inicio posterior, en los primeros 7 días de toma, se recomienda el uso adicional de métodos anticonceptivos no hormonales. Si entretanto se han mantenido relaciones sexuales, debe descartarse el embarazo antes de empezar a tomarlo o esperar al primer período menstrual.

Para las mujeres en periodo de lactancia, véanse también las instrucciones del capítulo "Embarazo, lactancia".

Manejo de comprimidos olvidados

El efecto anticonceptivo de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede verse reducido si no se toma regularmente.

Si se olvida tomar un comprimido pero se toma dentro de las 12 horas siguientes al momento habitual de ingesta, el efecto anticonceptivo no se verá afectado. Los siguientes comprimidos deberán tomarse según el horario habitual.

Si el comprimido se toma transcurridas más de 12 horas después del horario habitual, no se puede garantizar el efecto anticonceptivo. Las siguientes dos reglas básicas se aplican a la ingesta olvidada:

1. La ingesta nunca debe interrumpirse durante más de siete días.
2. Es necesaria una ingesta ininterrumpida de siete días para suprimir eficazmente el eje hipotálamo- hipófisis-ovario.

En caso de olvido en la toma de comprimidos, dependiendo de la semana de ingesta la práctica debe ser la siguiente:

1era semana de administración

La ingesta del último comprimido olvidado deberá reanudarse lo antes posible, incluso si esto significa tener que tomar 2 comprimidos en un mismo día. A continuación, el resto de comprimidos deberán tomarse según el horario habitual. Además, deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, hay que tener en cuenta la posibilidad de embarazo. Cuantas más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo libre de ingesta, mayor será el riesgo de embarazo.

Segunda semana de administración

La ingesta del último comprimido olvidado deberá reanudarse lo antes posible, incluso si esto significa tener que tomar 2 comprimidos en un mismo día. A continuación, el resto de comprimidos deberán tomarse según el horario habitual. Si olvidó tomar el comprimido una sola vez durante la segunda semana (7 días previos), no hay necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adicionales. Si olvidó tomar más de un comprimido, deberá utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días siguientes. Tercera semana de administración

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe un mayor riesgo de embarazo debido al próximo intervalo sin ingesta. Si se utiliza una de las dos opciones de ingesta siguientes, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales, siempre que la ingesta haya sido regular en los 7 días anteriores. En caso contrario, debe seguirse la primera de las dos opciones de ingesta y durante los 7 días siguientes utilizar adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

- El comprimido olvidado debe tomarse inmediatamente en cuanto se advierta la ingesta olvidada - incluso si esto significa tomar 2 grageas en un día. Los demás comprimidos deben tomarse a la hora habitual. La toma del siguiente empaque debe iniciarse inmediatamente después, es decir, sin respetar el intervalo sin toma. Es poco probable que se produzca una hemorragia por privación antes del final del segundo empaque; sin embargo, puede producirse un manchado o una hemorragia por interrupción.
- Se cancelará la toma de los comprimidos del empaque actual. Después de un intervalo sin toma de hasta 7 días (incluyendo los días en los que se olvidó la toma), se debe iniciar el siguiente empaque.

Si se olvidó la toma y no hubo sangrado por privación en la fase sin toma, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Qué hacer en caso de vómitos y diarrea

En caso de vómitos o de diarrea grave, sin importar su causa (por ejemplo, secundario a diarrea inducida por medicamento) la absorción del medicamento puede ser incompleta, por lo tanto, deberán usarse medidas anticonceptivas adicionales.

En caso de vómito dentro de las primeras 3 a 4 horas después de la toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se deberán seguir las recomendaciones relativas a la ingesta olvidada (véase la sección "Procedimiento para la ingesta de comprimidos olvidada"). Para mantener el régimen de ingesta habitual, los comprimidos adicionales que se tomen deben proceder de un empaque de reserva.

Retrasar la menstruación

Retrasar la menstruación (prolongar el ciclo)

Para prolongar el ciclo, la usuaria debe tomar el comprimido a partir del siguiente empaque sin intervalo de tiempo libre. La menstruación puede retrasarse tanto como se desee (como máximo hasta el final del segundo empaque). Durante la prolongación, puede haber manchado o sangrado intermitente. La toma regular de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se reanuda después de la pausa de 7 días.

Adelantar la menstruación

El inicio de la menstruación puede posponerse a otro día de la semana acortando el intervalo libre de ingestión tantos días como se desee. Cuanto más corta sea esta fase libre de ingesta, menos probable será que se produzca una hemorragia por privación o que se produzcan manchados y hemorragias intermenstruales mientras se toma el siguiente empaque (de forma similar a la postergación de la menstruación).

Comportamiento en caso de irregularidades menstruales

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual) pueden ocurrir con todos los AOCs, especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, una aclaración de los trastornos hemorrágicos sólo es útil después de un intervalo de ajuste de unos 3 ciclos. La toma de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe continuarse.

Si las irregularidades menstruales persisten o aparecen por primera vez después de ciclos previamente regulares, deben considerarse causas no hormonales. En este caso, están indicadas las medidas de diagnóstico adecuadas para excluir un embarazo o una enfermedad maligna. Estas aclaraciones pueden incluir un legrado.

La hemorragia por privación puede no producirse durante el intervalo libre de ingesta. Si el anticonceptivo oral combinado se ha utilizado de acuerdo con las instrucciones de dosificación, el embarazo es poco probable. Sin embargo, si el AOC no se ha utilizado de acuerdo con la normativa antes de la primera hemorragia por privación o si no se han producido dos hemorragias por privación, debe descartarse un embarazo antes de seguir utilizándolo.

Instrucciones especiales de dosificación Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se ha estudiado predominantemente en mujeres a partir de los 18 años. Para adolescentes, si está indicado, se recomienda la misma dosis que para adultos.

Pacientes de edad avanzada

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser tratados con especial precaución. Sin embargo, los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis.

INSERTO

¿Cómo se utiliza Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Si cree que el medicamento es demasiado débil o demasiado fuerte, hable con su médico o farmacéutico.

El paquete del calendario contiene 21 comprimidos. En el paquete se marca un día de la semana para cada comprimido. Tome la primera fila del empaque de calendario de la caja del día de la semana correspondiente (por ejemplo, "Mo" para el lunes) empujándolo a través del papel de aluminio y tráguelo entero con líquido. La hora del día en que la tome no importa, sólo asegúrese de cumplir con la hora que elegiste una vez. Tome un

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comprimido a la misma hora cada día, siguiendo la dirección de la flecha, hasta que haya tomado los 21 comprimidos. No tome ningún comprimido durante los 7 días siguientes. Durante estos 7 días, su período menstrual (sangrado de abstinencia) debería comenzar 2-3 días después de tomar el último comprimido. Empiece el siguiente empaque el día 8, incluso si la hemorragia continúa. Esto significa que cada empaque de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) subsiguiente empezará siempre el mismo día de la semana que el primer paquete y su período menstrual también empezará aproximadamente el mismo día cada mes.

Empezar a tomar el anticonceptivo

Si no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal durante el último mes

Comience a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) el primer día de su ciclo (= primer día de su periodo). Tome un comprimido marcado con el día de la semana correspondiente. Por ejemplo, si su periodo comienza un viernes, tome un comprimido marcado como viernes. A continuación, siga los días en orden. Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), es efectivo inmediatamente, por lo que no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional.

También puedes empezar a tomarlo en los días 2-5 de tu ciclo, pero entonces tendrás que utilizar un método anticonceptivo adicional (anticonceptivos no hormonales que no sean el método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma en ese primer ciclo.

Al cambiar de otra píldora combinada, anillo vaginal anticonceptivo combinado o parche.

Es preferible que empiece a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el día siguiente a la toma del último comprimido de la píldora que ha estado tomando hasta ahora (esto significa sin descanso en la toma). También puede empezar a tomar la píldora más tarde, pero como máximo al día siguiente de la pausa habitual sin ingesta de su píldora anterior.

Si ha estado utilizando un parche transdérmico o un anillo vaginal, debe empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el día en que se retire el último anillo o parche vaginal, o como muy tarde el día en que deba aplicarse el siguiente parche o anillo vaginal.

Al pasar de un envase de píldora combinada para 28 días (con 21 a 24 comprimidos activos y 4 a 7 comprimidos sin principios activos).

Una vez que haya tomado el último comprimido activo del envase anterior (después de 21 a 24 días), comience el primer comprimido Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) inmediatamente al día siguiente, sin hacer una pausa. Sin embargo, también puedes esperar a tu siguiente periodo menstrual y empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), después del último comprimido sin principio activo.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al pasar de una monopíldora de progestágeno (minipíldora).

Puede dejar de tomar la minipíldora cualquier día y empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), al día siguiente a la misma hora. Sin embargo, también debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

Al cambiar de una inyección hormonal, un implante o un DIU liberador de progestágenos.

Empieza a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), cuando te toque la siguiente inyección o el día que te quiten el implante o el DIU. Sin embargo, utilice un método anticonceptivo no hormonal (excepto el método del calendario Knaus-Ogino y el método de la temperatura) durante los primeros 7 días de toma de la píldora.

Después de un aborto o una interrupción del embarazo en los tres primeros meses. Siga los consejos de su médico. Por lo general, se puede empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), de inmediato. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o de una interrupción del embarazo después de los 3 primeros meses.

Después de un parto o de un aborto dentro de los 3 primeros meses, debe empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), entre el día 21 y el 28 como muy pronto. No es necesario que tome ninguna medida anticonceptiva adicional. Sin embargo, si han pasado más de 28 días desde el parto, debes tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los primeros 7 días. Si ha tenido relaciones sexuales anteriormente, debe descartarse la posibilidad de un embarazo o debe esperar hasta el inicio de su siguiente periodo menstrual antes de empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Tenga en cuenta que no debe tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), si está amamantando (véase "¿Puede tomarse Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) durante el embarazo o la lactancia?").

Si se ha olvidado de tomar su comprimido diario

Si se ha saltado la hora habitual de toma de la píldora por menos de 12 horas, la píldora sigue siendo fiable. Deberá tomar el comprimido olvidado inmediatamente y volver a tomar todos los comprimidos siguientes a la hora habitual del día. Si ha omitido la toma de la gragea durante más de 12 horas, es posible que ya no tenga una protección anticonceptiva completa. Cuantos más comprimidos se hayan perdido, mayor será el riesgo de que el comprimido deje de funcionar. El riesgo de quedarse embarazada es especialmente alto si se pierden los comprimidos al principio o al final del empaque. Por lo tanto, debe seguir las siguientes reglas:

Si se olvida más de un comprimido de un empaque
Pida consejo a su médico.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la primera semana de uso

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El comprimido olvidado debe tomarse tan pronto como se dé cuenta de que ha sido olvidado - incluso si esto significa que tiene que tomar 2 comprimidos en rápida sucesión en el mismo día. Los otros comprimidos deben tomarse de nuevo a la hora habitual. Durante los 7 días siguientes, también se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus- Ogino y el método de la temperatura). Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, hay que tener en cuenta la posibilidad de embarazo.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la segunda semana de uso

El comprimido que se ha perdido debe tomarse tan pronto como se advierta, incluso si esto significa que hay que tomar dos comprimidos seguidos en el mismo día. Los demás comprimidos deben tomarse a la hora habitual. Siempre que se haya hecho un uso regular en los 7 días anteriores, no es necesaria ninguna medida anticonceptiva adicional. Si no fuera así o si se olvidara más de un comprimido, deberán utilizarse métodos anticonceptivos no hormonales adicionales (a excepción del método del calendario Knaus- Ogino y el método de la temperatura) durante los 7 días siguientes.

Si se olvida de tomar 1 comprimido en la tercera semana de uso

Puede elegir una de las dos opciones siguientes sin tener que utilizar anticonceptivos adicionales, siempre que la toma haya sido regular durante los 7 días anteriores. En caso contrario, debe seguirse la primera de las dos opciones de ingesta y utilizar un método anticonceptivo no hormonal (a excepción del método del calendario Knaus- Ogino y el método de la temperatura) durante los siguientes 7 días.

Tome el comprimido olvidado tan pronto como se dé cuenta de que lo ha olvidado - incluso si esto significa que tiene que tomar 2 comprimidos en rápida sucesión el mismo día - y tome los otros comprimidos a la hora habitual. El siguiente empaque debe iniciarse inmediatamente, es decir, sin respetar el intervalo sin ingesta. No se producirá la habitual hemorragia por privación; sin embargo, pueden producirse con frecuencia manchados o hemorragias por disrupción hasta que se agote este segundo empaque.

No se toman más comprimidos. Después de una pausa de no más de 7 días, incluido el día en que se olvidó la ingesta, continúe tomando los comprimidos con el siguiente empaque. Con este método, también puede empezar a tomar el comprimido en el día de la semana en que estaba acostumbrada a tomarla.

Si ha olvidado tomar su comprimido y no tiene una hemorragia por privación durante la fase sin comprimido, existe la posibilidad de un embarazo. Por lo tanto, consulte a su médico antes de empezar a tomar la píldora del siguiente empaque.

Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales agudos como vómitos o diarrea (independientemente de su causa, es decir, también como efecto secundario de otros medicamentos como los antibióticos, por ejemplo).

En caso de trastornos gastrointestinales, como vómitos o diarrea, la absorción de los principios activos de la gragea en el organismo puede ser incompleta. Por lo tanto, al igual que ocurre con el olvido de una gragea, la eficacia puede verse reducida. Esto es

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

especialmente cierto en el caso de los vómitos. Si vomita en las 3-4 horas siguientes a la toma de grageas Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), siga los mismos consejos que en el caso de las grageas olvidadas. Para mantener la pauta de ingesta habitual, la gragea adicional que se tome deberá proceder de un paquete de reserva.

En caso de diarrea grave (por ejemplo, también como efecto secundario de otros medicamentos, como los antibióticos), pregunte a su médico si son necesarias medidas adicionales.

Si se prevé que los vómitos, la diarrea, etc. van a durar más tiempo (es decir, varios días), debe considerarse el uso adicional de un anticonceptivo mecánico durante el ciclo de ingesta en cuestión.

Si quiere retrasar el periodo menstrual

Puedes retrasar la menstruación comenzando el siguiente empaque de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en cuanto termines el actual, sin hacer una pausa. Puedes seguir tomándolo todo el tiempo que quieras, pero no más que hasta que termines este segundo empaque. Cuando quieras que te baje la regla, deje de tomar el comprimido. Puede experimentar manchado y sangrado intermitente al tomar el segundo empaque. Empiece el siguiente empaque de comprimidos después del descanso habitual de 7 días.

Si básicamente quiere poner el primer día de su periodo en un día diferente de la semana.

Si toma el comprimido de acuerdo con las instrucciones, su periodo comenzará aproximadamente el mismo día cada 4 semanas. Si quiere cambiar esto, simplemente acorte (nunca alargue) el siguiente intervalo sin ingesta. Si su periodo suele empezar el viernes y quiere que sea el martes (3 días antes), tome el primer comprimido del siguiente empaque tres días antes de lo habitual. Si el intervalo es muy corto (por ejemplo, 3 días o menos), existe la posibilidad de que no se produzca la hemorragia por privación. Sin embargo, es posible que se produzca un manchado o una hemorragia intermenstrual mientras se toma el siguiente empaque.

Qué hacer en caso de irregularidades en el sangrado

Con todas las píldoras, puede tener un sangrado irregular (manchado o sangrado intermitente), especialmente en los primeros meses de tomar la píldora. Es posible que necesite compresas o tampones, pero no es necesario que deje de tomar la píldora.

Las hemorragias intermitentes ligeras suelen desaparecer en cuanto el cuerpo se acostumbra a tomar la píldora (normalmente después de unos 3 ciclos). Si el sangrado persiste, es más abundante, similar a la menstruación normal o se repite, debe acudir a su médico.

Comportamiento en caso de ausencia de menstruación

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es posible que no tenga una hemorragia por abstinencia durante el período en que no esté tomando su medicamento. Si ha tomado su Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) correctamente, no ha vomitado y no ha tomado ningún otro medicamento, la probabilidad de embarazo es extremadamente baja. Tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) como siempre.

Si no sangra dos veces seguidas, puede estar embarazada. Póngase en contacto con su médico inmediatamente. No continúe tomando la píldora hasta que su médico haya descartado el embarazo.

Abandono de la toma

Puede dejar de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en cualquier momento. Tras dejar de usar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), los ovarios suelen recuperar su plena función y la capacidad de concebir es normal. El primer ciclo se suele prolongar aproximadamente una semana. Sin embargo, si no hay un ciclo normal en los primeros 2 ó 3 meses, acuda a su médico.

Si deja de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) porque quiere quedarse embarazada, debe esperar a tener un periodo menstrual normal antes de concebir. Esto ayudará a determinar cuándo nacerá el bebé.

Si no quiere quedar embarazada, pregunte a su médico por otros métodos anticonceptivos.

Niños y adolescentes

La eficacia y la seguridad de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) se han estudiado principalmente en mujeres de 18 años o más. En las adolescentes, si lo prescribe el médico, se recomienda la misma dosis que en los adultos.

Nuevas precauciones o advertencias

El uso de AOCs aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de tromboembolismo arterial (TEA) en comparación con la no utilización. Las advertencias y precauciones que se describen a continuación deben tenerse en cuenta antes de cada prescripción (véase "Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)" y "Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)"). Es importante llamar la atención del paciente sobre la información relativa a los eventos tromboembólicos venosos y arteriales, en particular los posibles síntomas del TEV y el TEA así como los factores de riesgo vascular conocidos, y como qué hacer en caso de sospecha de trombosis (véase "Síntomas de la TEV [trombosis venosa profunda y embolia pulmonar]" y "Síntomas de la TEA").

Los beneficios del uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg deben sopesarse frente a los siguientes peligros/riesgos -teniendo en cuenta la gravedad de cada individuo o el choque de varios factores- y discutirse con cada paciente antes de decidir tomar Etinilestradiol 0.03mg / Dienogest 2mg (véase también Contraindicaciones). Debe indicarse al paciente que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que en él se dan.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Examen Médico

Antes de iniciar o reanudar el uso de un AOC como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se debe recopilar una cuidadosa historia personal y familiar y se debe llevar a cabo un minucioso examen general y ginecológico, respetando las "contraindicaciones" y las "advertencias y precauciones", con el fin de evaluar las enfermedades que requieren tratamiento y su riesgo y poder descartar un embarazo. Estos exámenes suelen incluir la presión arterial, las mamas, el abdomen, los órganos pélvicos (incluida la citología cervical) y las pruebas de laboratorio pertinentes.

Durante la administración del AOC, estos exámenes deben repetirse a intervalos regulares, por lo que el tipo y la frecuencia deben adaptarse a cada usuaria y basarse en las directrices de las sociedades científicas de Ginecología y Obstetricia. En estos controles, deben reconsiderarse las contraindicaciones (por ejemplo, un ataque isquémico transitorio) y los factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis venosa o arterial, véase "Factores de riesgo de TEV" y "Factores de riesgo de TEA"), ya que pueden aparecer por primera vez durante el uso de un AOC.

Motivos de interrupción inmediata

La usuaria debe ser informada de que si se produce una de las contraindicaciones anteriores y si se da una de las siguientes situaciones, debe consultar a un médico lo antes posible, quien decidirá sobre la continuación del uso del AOC:

- Primera aparición o exacerbación de dolores de cabeza de tipo migrañoso o más frecuentes;
- alteraciones súbitas de la vista, el oído, el habla u otros trastornos de la percepción;
- primeros signos de eventos tromboembólicos (véase "Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)" y "Síntomas de TEA");
- al menos 4 semanas antes de las operaciones planificadas y durante la inmovilización (por ejemplo, después de un accidente o una operación);
- aumento clínicamente relevante de la presión arterial (con mediciones repetidas);
- aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado;
- dolor abdominal superior grave o agrandamiento del hígado;
- Estados depresivos graves;
- Embarazo o sospecha de embarazo.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cada AOC aumenta el riesgo de TEV en comparación con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona son los que presentan un menor riesgo de TEV. Otros AOCs, como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, pueden tener hasta el doble de riesgo.

La decisión de utilizar el medicamento debe tomarse sólo después de una conversación con la paciente, durante la cual es necesario asegurarse de que comprende:

- El riesgo de TEV al tomar Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.
- Cómo influyen sus factores de riesgo individuales preexistentes en este riesgo.
- El mayor aumento del riesgo de TEV en el primer año de uso (especialmente durante los 3 primeros meses).

-Los datos disponibles sugieren que este aumento de riesgo existe tanto cuando se utiliza un AOC por primera vez como cuando se vuelve a administrar el mismo o un AOC diferente (después de un intervalo de no uso de al menos 4 semanas o más).

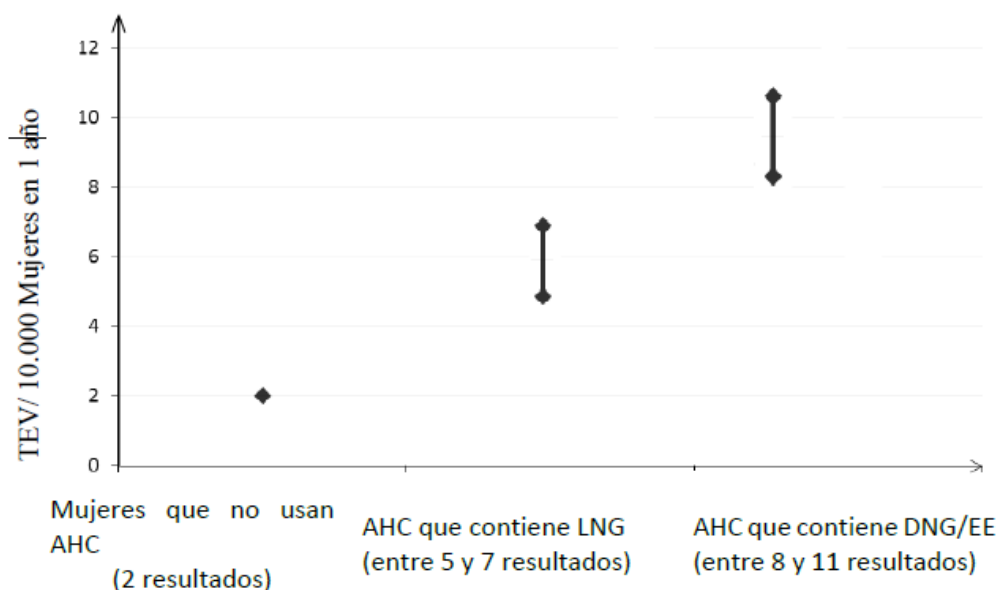
- Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg es un medicamento. En caso de accidente o intervención quirúrgica, la usuaria debe informar a los médicos que la tratan que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Aproximadamente 2 de cada 10.000 mujeres que no utilizan AOC y no están embarazadas sufrirán una TEV en el transcurso de un año. Sin embargo, para cada mujer, el riesgo puede ser significativamente mayor dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (véase más adelante).

Sobre la base de los datos epidemiológicos disponibles, se estima que entre 8 y 11 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC con dienogest y etinilestradiol experimentarán un TEV en el transcurso de un año; en comparación, entre 5 y 7 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel experimentarán un TEV al año.

En ambos casos, el número de TEV al año es menor que el esperado durante el embarazo o el posparto. La TEV es mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año LNG: Levonorgestrel, DNG/EE: Dienogest/Etinilestradiol



Muy rara vez las usuarias de AOC han reportado una trombosis en otros vasos sanguíneos, diferentes a los de las extremidades; por ejemplo, trombosis del seno venoso o en venas y arterias del hígado, mesenterio, riñón o retina.

Factores de riesgo de TEV

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que usan AOC puede aumentar significativamente si la usuaria presenta factores de riesgo adicionales, especialmente si hay varios factores de riesgo presentes (véase tabla).

En particular, la evaluación beneficio-riesgo debe tener en cuenta que el riesgo de eventos tromboembólicos venosos puede aumentar de forma exagerada si se da una combinación de factores de riesgo. En este caso, debe tenerse en cuenta el riesgo total de TEV. Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo al mismo tiempo, que la sitúan en un alto riesgo de trombosis venosa en general.

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Factor de riesgo	Nota
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Es especialmente importante si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de pierna o cadera, cirugía neuroquirúrgica o trauma severo	En estos casos, es recomendable interrumpir el uso de los comprimidos (al menos cuatro semanas antes de una cirugía planificada) y reanudarlo hasta dos semanas después de la movilización completa. Deberá usar un método anticonceptivo diferente para evitar embarazos no deseados. Deberá considerarse una profilaxis de trombosis si no se suspendió por adelantado el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.
Antecedentes familiares (cualquier tipo de tromboembolismo venoso en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, antes de los 50 años).	Si se tiene la sospecha de que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le consulte sobre el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg. Si el examen revela indicios de trombofilia, el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado.
Otras enfermedades asociadas con un riesgo elevado de TEV.	Lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), anemia falciforme, enfermedades malignas.
Edad	Especialmente en personas mayores de 35 años

Nota: La inmovilización temporal, como los viajes en avión de más de 4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo.

No hay consenso sobre el posible papel de las varices y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Hay que tener en cuenta que el riesgo de eventos tromboembólicos en el periodo posparto está aumentado. Hay datos que sugieren que el riesgo de trombosis puede aumentar hasta 12 semanas después del parto.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

Se aconseja a la paciente que busque atención médica inmediata si aparecen uno o más de los siguientes síntomas y que informe al profesional sanitario de que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los síntomas de trombosis venosa profunda pueden incluir:

- Hinchazón unilateral en una pierna o a lo largo de una vena de la pierna;
- Sensación de tensión o dolor en una pierna, incluso si sólo se siente al estar de pie o al caminar;
- Sobrecalentamiento, enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna afectada.

Los síntomas de la embolia pulmonar pueden ser:

- Falta de aire súbita e inexplicable, respiración rápida o falta de aire; intolerancia al esfuerzo;
- Aparición repentina de tos, posiblemente con esputo sanguinolento;
- Dolor intenso y repentino en el pecho, que puede intensificarse al respirar profundamente;
- Somnolencia intensa, mareos o ansiedad;
- Taquicardia o arritmias.

Algunos de estos síntomas (por ejemplo, la falta de aire o la tos) no son específicos y pueden interpretarse erróneamente como acontecimientos comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias).

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Los estudios epidemiológicos también han relacionado el uso de anticonceptivos hormonales con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (como el infarto de miocardio, ataque cerebrovascular o los ataques isquémicos transitorios). Antes de tomar la decisión de prescribir Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se debe informar a la paciente sobre este riesgo y, en particular, sobre cómo cualquier factor de riesgo individual preexistente puede aumentar aún más este riesgo.

En muy raras ocasiones, también se han notificado trombosis en otros vasos sanguíneos (como las arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinales) en usuarias de AOC.

Factores de riesgo de TEA

Existe un mayor riesgo de lesión cerebrovascular u otras complicaciones tromboembólicas arteriales en las usuarias de AOC, especialmente en las mujeres que ya presentan factores de riesgo para dichas enfermedades (véase la tabla). En particular, debe tenerse en cuenta en la evaluación beneficio-riesgo que el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales puede aumentar de forma exagerada si se da una combinación de factores de riesgo. En este caso, debe considerarse el riesgo global de sufrir un TEA. prescribir Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado en pacientes con alto riesgo de TEA debido a un factor de riesgo grave o múltiple.

Factor de riesgo	Nota
Edad	Especialmente, personas mayores a 35 años
Fumadora	Se aconseja a las mujeres no fumar si desea usar un AOC. Se aconseja a las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando que utilicen otro método anticonceptivo.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión Arterial	
Diabetes mellitus	En los diabéticos con complicaciones vasculares preexistentes, el uso de AOC está contraindicado.
Dislipoproteinemia	
Enfermedad valvular cardíaca	
Fibrilación auricular	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (tromboembolismo arterial en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, es decir, antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le haga la consulta antes de tomar una decisión sobre el uso de un AOC. Si el examen revela indicios de trombofilia, el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg está contraindicado.
Migraña	El aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede ser un síntoma prodromático de un evento cerebrovascular y puede ser una razón para ordenarse la interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas con riesgo incrementado de TEA	Hiperhomocisteinemia, lupus eritematoso sistémico, anemia de células falciformes, enfermedades malignas.

Síntomas de TEA

Se aconseja a la paciente que busque atención médica inmediata cuando experimente uno o más de los siguientes síntomas y que informe al profesional sanitario que está tomando Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg.

Los síntomas de una lesión cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentina de la cara, el brazo o la pierna, especialmente de una mitad del cuerpo;
- Confusión repentina;
- Problemas de pronunciación o comprensión;
- Alteraciones visuales repentinas en uno o ambos ojos;
- Trastornos repentinos de la marcha;
- Mareos;
- Trastornos del equilibrio o de la coordinación;

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Dolor de cabeza súbito, intenso o prolongado, de causa desconocida;
- Pérdida de conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas de infarto de miocardio pueden incluir:

- Dolor, malestar, sensación de presión, pesadez, opresión o tirantez en el pecho, brazo o detrás del esternón;
- Dolor que se irradia en la espalda, la mandíbula, el cuello, el brazo o el estómago;
- Sensación de plenitud, malestar estomacal o náuseas
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- Debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar
- Taquicardia o arritmias.
- Otros síntomas de oclusión vascular pueden ser:
- Dolor súbito, hinchazón o cianosis leve de una extremidad;
- Abdomen agudo.

Sospecha de predisposición hereditaria o adquirida a las complicaciones tromboembólicas

Si se sospecha una predisposición hereditaria o adquirida a las complicaciones tromboembólicas, está indicado una aclaración fisiológica de la coagulación por parte de un especialista, que puede iniciar una determinación de determinados parámetros hemostáticos.

Cáncer

Cérvix o cuello uterino

En algunos estudios epidemiológicos, se ha informado de un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso a largo plazo de AOC (>5 años). Sin embargo, sigue siendo controvertido hasta qué punto este resultado está influido por otros factores como la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (el factor de riesgo más fuerte), la frecuencia de participación en el tamizado cervical o el comportamiento sexual.

Mama

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos describe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1,24$) de aparición de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC. Durante los primeros 10 años tras la interrupción de un AOC, el riesgo adicional desaparece gradualmente. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que han consumido AOC en la actualidad o recientemente es pequeño en comparación con el riesgo global de cáncer de Brust. Estos estudios no aportan ninguna prueba de causalidad. El aumento del riesgo observado puede deberse a una detección más temprana en las usuarias de AOC, así como a los efectos biológicos del AOC o a ambos factores juntos. Los cánceres de mama en las mujeres que han utilizado alguna vez AOC tendían a estar

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicamente menos avanzados en el momento del diagnóstico que en las mujeres que nunca habían utilizado AOC.

Hígado

En raros casos, con el uso de agentes hormonales como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, se han observado cambios benignos, e incluso menos a menudo malignos, en el hígado, cuyas posibles complicaciones incluyen hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Si se producen molestias abdominales superiores graves, aumento del tamaño del hígado o indicios de hemorragia intraabdominal, debe incluirse un tumor hepático en las consideraciones de diagnóstico diferencial.

Trastornos depresivos

La depresión o los estados de ánimo depresivos son conocidos como posibles efectos indeseables en el uso de hormonas sexuales, incluidos los anticonceptivos hormonales (véase también Efectos adversos). Estos trastornos pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo de suicidio o de comportamiento suicida. Por lo tanto, las usuarias de anticonceptivos hormonales deben ser informadas sobre los posibles síntomas de trastornos depresivos. Se debe aconsejar enfáticamente a la usuaria que se ponga en contacto con un médico inmediatamente si nota cambios de humor u otros síntomas de depresión mientras utiliza el anticonceptivo.

Las usuarias con antecedentes de depresión grave deben ser objeto de un cuidadoso seguimiento. Si se vuelven a producir trastornos depresivos graves con el uso de como Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg, debe suspenderse el medicamento.

Otras precauciones

Las mujeres que utilizan un anticonceptivo hormonal no deben ser tratadas simultáneamente con preparados de hierba de San Juan (*Hypericum*), ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado hemorragias intermenstruales y casos individuales de embarazos no deseados (véase también "Interacciones").

En mujeres con hipertrigliceridemia existente o familiar, puede esperarse un aumento del riesgo de pancreatitis cuando se utilizan AOC.

Hipertensión Arterial

Aunque se informa de un ligero aumento de la presión arterial con relativa frecuencia con el uso de AOC, son raros los niveles elevados de presión arterial clínicamente relevantes. Si se produce un aumento clínicamente significativo de la presión arterial con el uso de un AOC (con mediciones repetidas), el AOC debe interrumpirse. En su caso, puede considerarse la reutilización de un AOC cuando las cifras de la presión arterial (bajo tratamiento) hayan vuelto a la normalidad.

Reducción de la tolerancia a la glucosa-diabetes mellitus

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha informado de la reducción de la tolerancia a la glucosa con el uso del AOC. Por lo tanto, los diabéticos, así como las pacientes con tolerancia reducida a la glucosa, deben ser controlados cuidadosamente durante el uso de un AOC, especialmente durante los primeros meses. Sin embargo, por lo general no es necesario ajustar el tratamiento antidiabético.

Trastornos hepáticos

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del AOC hasta que los niveles de la función hepática se hayan normalizado.

En caso de reaparición de la ictericia colestásica que apareció por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de hormonas esteroideas sexuales, debe interrumpirse la administración de AOC. En pacientes con hepatitis C que utilizaron simultáneamente AOC que contenían etinilestradiol, se observó un aumento de la ALT (incluyendo casos de un aumento de más de cinco veces, en casos individuales hasta más de 20 veces el límite superior del rango normal) con una frecuencia significativamente mayor utilizando la combinación activa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir utilizada en infecciones por el VHC con o sin dasabuvir que en pacientes tratados exclusivamente con los agentes antivirales (véase "Interacciones"). También se observaron aumentos similares de la ALT con medicamentos contra el VHC que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Por lo tanto, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe interrumpirse antes de iniciar la terapia con estas combinaciones de medicamentos. Siempre que se disponga de valores hepáticos normales, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg puede volver a iniciarse como muy pronto 2 semanas, pero mejor 4 semanas después de interrumpir las combinaciones de ingrediente activo de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con un intervalo inferior a 4 semanas, debido a las propiedades inductoras de enzimas del ritonavir, la eficacia del AOC puede seguir viéndose afectada y, por tanto, debe utilizarse también un método de barrera (véase la sección "Interacciones/Inductores de enzimas"). Esto último es especialmente relevante cuando la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se utiliza junto con el agente potencialmente teratogénico ribavirina.

Los estrógenos pueden aumentar la litogenicidad de la bilis. Se han notificado casos de colelitiasis y otras enfermedades de la vesícula biliar (por ejemplo, colecistitis) en relación con el uso de anticonceptivos hormonales.

Angioedema

En mujeres con angioedema hereditario y/o adquirido, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Las siguientes enfermedades pueden aparecer o verse afectadas negativamente tanto durante el embarazo como durante el uso de un AOC, pero los datos disponibles no permiten sacar conclusiones claras en cuanto a una asociación causal con el uso de un

AOC: ictericia colestática y/o prurito; colelitiasis; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea menor; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis. El uso de AOC también se ha asociado a la aparición de enteritis regionalis Crohn y colitis ulcerativa.

Cloasma

En mujeres predispuestas, el uso de AOC puede provocar ocasionalmente un cloasma, que se ve reforzado por la exposición solar intensa. Por lo tanto, las mujeres propensas a ello no deben exponerse a una fuerte radiación UV.

Otras precauciones

Se trata de aclarar que los AOC no proporcionan protección contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Se ha demostrado que la ingesta regular de ácido fólico antes y durante el embarazo contribuye a la prevención de los defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia). Por ello, al suspender la anticoncepción hormonal, se recomienda la ingesta continuada de 0,4 mg de ácido fólico al día (por ejemplo, en forma de preparado multivitamínico) a todas las mujeres que quieran o puedan quedarse embarazadas, además de una dieta rica en ácido fólico.

Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la fructosa/galactosa, malabsorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sucrasa - isomaltosa no deben utilizar este medicamento.

INSERTO

Cuando debe tener especial cuidado con Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) Comprimidos Recubiertos

¿Cuándo debe consultar a su médico?

Busque asistencia médica urgente

- Si nota posibles signos de un coágulo de sangre que pueden significar que está sufriendo un coágulo de sangre en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo de sangre en el pulmón (es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un ictus (ver sección “Coágulo de sangre (trombosis)” a continuación).

Para obtener una descripción de los síntomas de estos efectos adversos graves, consulte la tabla “Cómo reconocer un coágulo de sangre”.

Si se presentan uno o más de los siguientes síntomas, debe ponerse en contacto con un médico inmediatamente:

- **Migraña de nueva aparición o dolor de cabeza inusualmente intenso;**
- **Dificultad repentina para respirar o aparición súbita de tos de causa poco clara;**
- **Dolor de piernas inexplicable con o sin hinchazón;**

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Alteración repentina de la visión, el oído, el habla u otra percepción;
- Dolor intenso y repentino en la parte superior del abdomen o en el pecho, con o sin irradiación al brazo;
- Aparición repentina de mareos, debilidad, pérdida de sensibilidad;
- Colapso;
- al menos 4 semanas antes de las operaciones previstas y durante la recuperación tras el accidente o la operación;
- Aumento significativo de la presión arterial en varias tomas;
- depresión;
- ictericia; -embarazo o sospecha de embarazo
- Sí está embarazada o se sospecha que está embarazada.

Es importante que informe a su médico si las siguientes condiciones existen o han existido alguna vez, o empeoran o aparecen por primera vez mientras está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)

-Si tiene periodos irregulares, cambios en las mamas, antecedentes familiares de cáncer de mama o crecimientos benignos en el útero (llamados fibromas);

-Si tiene una acumulación de líquido en los tejidos (llamada edema);

-Si tiene una enfermedad renal grave;

-Si tiene epilepsia o la enfermedad de San Vito (corea menor);

-Si tiene depresión

-Si tiene niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia) o antecedentes familiares de esta enfermedad. Se ha informado de un mayor riesgo de pancreatitis (inflamación del páncreas) con el uso de CHC para la hipertrigliceridemia;

-Si tiene flebitis (tromboflebitis superficial);

-Si tiene varices (venas varicosas);

-Si tiene una enfermedad del hígado (por ejemplo, ictericia) o de la vesícula biliar (por ejemplo, cálculos biliares);

-Si tiene la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad inflamatoria intestinal);

-Si tiene lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad que afecta a su sistema inmunitario natural);

-Si tiene el síndrome hemolítico urémico (SHU; un trastorno de la coagulación de la sangre que provoca insuficiencia renal);

-Si tiene la enfermedad de células falciformes (un trastorno sanguíneo poco frecuente);

-Si has tenido una infección por herpes durante un embarazo anterior (herpes gestationis);

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si tiene un determinado tipo de pérdida de audición en el oído medio (otosclerosis);
- Si tiene la enfermedad metabólica porfiria.

En raras ocasiones, pueden aparecer manchas marrones en la cara (cloasma), especialmente si se han visto en un embarazo anterior. Si usted es propenso a esto, debe evitar los baños de sol prolongados y los rayos ultravioleta mientras toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

En las mujeres con angioedema hereditario (heredado) y/o adquirido (hinchazón de la piel y las mucosas), la toma de estrógenos puede desencadenar el angioedema o aumentar los síntomas.

Es importante recordar que el riesgo global de un coágulo de sangre perjudicial debido a Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) Comprimidos Recubiertos

COÁGULOS DE SANGRE

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre que puede bloquear un vaso sanguíneo. Si utiliza un anticonceptivo oral combinado (AOC) como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre es mayor que si no lo utiliza.

Pueden producirse coágulos de sangre

- en las venas (llamada trombosis venosa, tromboembolismo venoso)
- en las arterias (la llamada "trombosis arterial", "tromboembolismo arterial").

La trombosis suele producirse en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). Si un coágulo de sangre se desprende de la pared de la vena, puede avanzar y obstruir las arterias de los pulmones, dando lugar a una enfermedad denominada embolia pulmonar. En muy raras ocasiones, también pueden producirse coágulos en los vasos sanguíneos del corazón, lo que puede provocar un infarto. Los coágulos de sangre en el cerebro pueden provocar un accidente cerebrovascular. En muy raras ocasiones, pueden formarse coágulos en otras partes del cuerpo, como el hígado, los intestinos, los riñones o el ojo.

Los episodios tromboembólicos venosos o arteriales pueden causar, en raras ocasiones, graves daños permanentes a la salud o ser mortales.

CÓMO RECONOCER UN COÁGULO DE SANGRE

Busque asistencia médica urgente si nota alguno de los siguientes signos o síntomas.

¿Experimenta alguno de estos signos?	¿Qué es posible que esté sufriendo?
Hinchazón de una pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna o pie, especialmente cuando va acompañada de: • Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o caminar. • Aumento de la temperatura en la pierna afectada. • Cambio de color de la piel de la pierna, p. ej. Si se pone pálida, roja o azul.	Trombosis venosa profunda
• Falta de aliento repentina sin causa conocida o respiración rápida. • Tos repentina sin una causa clara, posiblemente tosiendo sangre. • Dolor en el pecho agudo que puede aumentar al respirar hondo. • Aturdimiento intenso, mareo o vértigo. • Latidos del corazón acelerado o irregular. • Dolor de estómago intenso. Si no está segura, consulte a un médico, ya que algunos de estos síntomas como la tos o la falta de aliento se pueden confundir con una afección más leve como una infección respiratoria (p. ej. un “catarro común”).	Embolia pulmonar
Síntomas que se producen con más frecuencia en un ojo: • Pérdida inmediata de visión, o bien • Visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión.	Trombosis de las venas retinianas (coágulo de sangre en el ojo).
• Dolor, molestias, presión, pesadez en el pecho. • Sensación de opresión o plenitud en el pecho,	Ataque al corazón

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

¿Experimenta alguno de estos signos?	¿Qué es posible que esté sufriendo?
brazo o debajo del esternón. • Sensación de plenitud, indigestión o ahogo. • Malestar de la parte superior del cuerpo que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo y el estómago. • Sudoración, náuseas, vómitos o mareo. • Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento. • Latidos del corazón acelerado o irregular.	
• Debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo. • Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender. • Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos. • Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación. • Dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado sin causa conocida. • Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones. A veces los síntomas de un ictus pueden ser breves, con una recuperación casi inmediata y completa, pero de todos modos debe buscar asistencia médica urgente ya que puede correr riesgo de sufrir otro ictus.	Ictus
• Hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. • Dolor de estómago intenso (abdomen agudo).	Coágulos de sangre que bloquean otros vasos sanguíneos.

COÁGULOS DE SANGRE EN UNA VENA

¿Qué puede ocurrir si se forma un coágulo de sangre en una vena?

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados se ha relacionado con un aumento del riesgo de coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa). No obstante, estos efectos adversos son raros. Se producen con más frecuencia en el primer año de uso de un anticonceptivo hormonal combinado. Este aumento del riesgo está presente desde la primera vez que se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) o cuando se vuelve a tomar (después de un periodo sin AOC de al menos 4 semanas o más). Los datos de un amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo se produce predominantemente durante los tres primeros meses.
- Después del primer año, el riesgo disminuye, pero siempre se mantiene ligeramente más alto que si no se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).
- Cuando se deja de tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el riesgo de que se produzcan coágulos de sangre vuelve a la normalidad en unas pocas semanas.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

¿Cuál es el riesgo de que se forme un coágulo en una vena?

El riesgo general de sufrir un coágulo de sangre en la pierna o en el pulmón cuando se toma Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) es bajo, pero es varias veces mayor que en las mujeres que no toman Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg):

Aproximadamente 2 de cada 10.000 mujeres que no están embarazadas ni utilizan un AOC tendrán un coágulo de sangre en el transcurso de un año.

Entre 8 y 11 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) tendrán un coágulo de sangre en un año. Alrededor de 5 a

7 de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC con levonorgestrel, noretisterona o norgestimato tendrán un coágulo de sangre en un año.

En ambos casos, el número de coágulos de sangre por año es inferior al esperado durante el embarazo o en el posparto.

El riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo varía en función de su historial médico personal (véase la siguiente sección "Factores que aumentan el riesgo de sufrir un coágulo en una vena").

Factores que aumentan el riesgo de un coágulo en una vena

Aumenta el riesgo de que se forme un coágulo en las venas (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar):

-Con el aumento de la edad (especialmente a partir de los 35 años aproximadamente);

-Con sobrepeso (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);

-En caso de aparición previa de un coágulo sanguíneo (trombosis venosa, embolia pulmonar o cualquier otra), en caso de un hermano o padre a una edad temprana (menor de 50 años), o si usted o uno de sus parientes cercanos tiene trastornos hereditarios de la coagulación de la sangre conocidos o sospechados (la llamada trombofilia). En este caso, debe consultar a un especialista antes de empezar a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Si el examen muestra evidencia de trombofilia, no debe tomarse Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

-En caso de inmovilización de larga duración, cirugía mayor, cualquier procedimiento quirúrgico en las piernas o si una pierna está enyesada, así como en caso de lesiones graves. En estos casos, debe suspenderse el uso de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (al menos 4 semanas antes de la intervención quirúrgica prevista). El médico decidirá cuándo se puede volver a utilizar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (como muy pronto 2 semanas después de la movilización completa);

-Sentarse durante mucho tiempo, como en el caso de los vuelos de larga duración (>4 horas), sobre todo si tiene alguno de los otros factores mencionados.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de que se formen coágulos de sangre aumenta hasta 12 semanas después del parto. Por lo tanto, debe preguntar a su médico cuándo puede volver a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg).

Otros factores de riesgo son el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la drepanocitosis y el cáncer.

Es importante que le diga a su médico si alguno de estos puntos se aplica a usted, incluso si no está seguro. Su médico puede decidir entonces suspender Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) si es necesario.

¿Cuándo aumenta el riesgo de formación de coágulos en una arteria?

Al igual que un coágulo en una vena, un coágulo en una arteria puede tener graves consecuencias. Puede provocar un ataque al corazón o un derrame cerebral, por ejemplo.

Factores que aumentan el riesgo de formación de un coágulo en una arteria

Es importante tener en cuenta que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un ictus debido a la toma de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) es muy bajo, pero puede aumentar:

- Al envejecer (más de 35 años);
- Si fuma. Cuando tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), se le aconseja que deje de fumar. Si no puede dejar de fumar y tiene más de 35 años, su médico puede aconsejarle que utilice otro método anticonceptivo;
- Si tiene sobrepeso (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Si tiene la presión arterial alta;
- Si uno de sus familiares más cercanos ha sufrido un infarto o un ictus a una edad temprana (menos de 50 años). En este caso, también puede aumentar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular;
- Si usted o alguien de su familia inmediata tiene niveles altos de lípidos en sangre (colesterol o triglicéridos);
- Si sufre de migrañas, especialmente de migrañas con aura;
- Si tiene problemas de corazón, como una valvulopatía cardíaca o fibrilación auricular (un determinado trastorno del ritmo cardíaco);
- Si eres diabética.

Otros factores de riesgo son la hiperhomocisteinemia y el lupus eritematoso sistémico.

Si más de una de estas condiciones se aplica a usted, o si una de ellas es particularmente grave, su riesgo de desarrollar un coágulo de sangre también puede aumentar.

Informe a su médico si se produce algún cambio en cualquiera de los aspectos anteriores mientras está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), por ejemplo, si empieza a fumar, si un familiar cercano tiene una trombosis por una razón desconocida o si aumenta mucho de peso.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedades tumorales

El cáncer de mama se detectó con una frecuencia ligeramente mayor en las mujeres que utilizaban AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) que en las mujeres de la misma edad que no utilizaban dichos preparados. Sin embargo, 10 años después de dejar estos preparados, ya no hay ninguna diferencia. No se sabe si la diferencia se debe a estos preparados. Es posible que estas mujeres sólo fueran examinadas con más cuidado y frecuencia, de modo que el cáncer de mama se detectara antes.

En raras ocasiones, tras el uso prolongado de agentes hormonales como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), se han observado cambios benignos, y más raramente malignos, en el hígado, que pueden provocar hemorragias internas y obligar a suspender el preparado. Por lo tanto, debe informar a su médico si experimenta un malestar abdominal superior inusual e intenso.

En algunos estudios, las mujeres que utilizaron un AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) durante mucho tiempo tenían más probabilidades de padecer cáncer de cuello de útero. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello de útero es una infección de larga duración por el virus del papiloma (infección por VPH). No se sabe hasta qué punto el uso a largo plazo de AOC como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) u otros factores como el comportamiento sexual (por ejemplo, el cambio frecuente de pareja con transmisión del virus) pueden haber contribuido a la mayor incidencia de cáncer de cuello de útero observada en los estudios.

Los tumores mencionados pueden ser mortales o poner en peligro la vida.

Trastornos psiquiátricos

Algunas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales como Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) informan de depresión o estado de ánimo deprimido. La depresión puede ser severa y ocasionalmente llevar a pensamientos suicidas. Si experimenta cambios de humor y síntomas depresivos, acuda a un médico lo antes posible.

Otras precauciones

Las hormonas de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) pueden afectar a los resultados de ciertos análisis de sangre. Por lo tanto, informe a su médico de que está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) si se somete a un análisis de sangre.

Se ha demostrado que el consumo regular de ácido fólico antes y durante el embarazo ayuda a prevenir los defectos del tubo neural (espina bífida = espalda abierta, anencefalia = ausencia del cráneo y de partes del cerebro). Por ello, cuando se interrumpe la anticoncepción hormonal, se recomienda la ingesta continuada de 0,4 mg de ácido fólico al día (por ejemplo, en forma de preparado multivitamínico) a todas las mujeres que quieran o puedan quedarse embarazadas, además de una dieta rica en ácido fólico.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por favor, tome Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) sólo después de consultar a su médico si se sabe que padece una intolerancia al azúcar.

Nuevas reacciones adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más graves asociadas a la toma de AOC se describen en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones" (véase allí). Los efectos indeseables graves son, en particular, el tromboembolismo arterial y venoso.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (N= 4942) con Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg se enumeran a continuación por sistema de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); no conocidas (basadas principalmente en notificaciones espontáneas de la vigilancia del mercado, la frecuencia exacta no puede estimarse):

Infecciones y enfermedades parasitarias

Poco frecuentes: vaginitis/vulvovaginitis, candidiasis vaginal u otras infecciones fúngicas vulvovaginales, infecciones del tracto urinario.

Raras: salpingo-ooforitis, cervicitis, mastitis, herpes oral.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: Leiomiomas uterinos, fibroadenomas de la mama.

Enfermedades de la sangre y del sistema linfático

Raras: anemia.

Enfermedades del sistema inmunitario Poco frecuentes: hipersensibilidad. Enfermedades endocrinas

Raras: virilismo.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: aumento de peso, aumento del apetito, anorexia.

Raros: pérdida de peso o fluctuaciones de peso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.

Transtornos psiquiátricos

Poco frecuentes: estado de ánimo deprimido.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raros: irritabilidad, depresión, disminución de la libido, agresividad, labilidad psicológica.
Desconocidos: Cambios de humor.

Enfermedades del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: somnolencia, migraña, mareos. **Raros:** insomnio y otros trastornos del sueño, distonía.

Enfermedades oculares

Raros: ojo seco, irritación ocular, oscilaciones, disminución de la visión. **Desconocidas:** Intolerancia a las lentes de contacto.

Enfermedades del oído y del laberinto

Raros: acúfenos, alteración de la audición, pérdida súbita de la audición.

Enfermedades del corazón/vasculares

Poco frecuentes: taquicardia, hipertensión, hipotensión.

Raras: palpitaciones, trastornos cardiovasculares, varices, dolor venoso, tromboflebitis, eventos tromboembólicos venosos (p. ej. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), eventos tromboembólicos arteriales (p. ej. ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio), sofocos, desregulación ortostática.

Enfermedades de las vías respiratorias, del tórax y del mediastino

Poco frecuentes: asma, hiperventilación.

Enfermedades del tracto gastrointestinal

Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal, vómitos, tensión abdominal, diarrea.

Raras: dispepsia, gastritis, enteritis.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: acné, alopecia, exantema (incluyendo exantema macular), prurito (incluyendo prurito generalizado), dermatitis alérgica.

Raras: eczema, trastornos de la pigmentación, dermatitis atópica, cloasma, hirsutismo, urticaria, hiperhidrosis, piel seca, seborrea, caspa, psoriasis, náuseas de araña.

Desconocido: Eritema nodoso, Eritema multiforme.

Enfermedades del músculo esquelético, del tejido conectivo y de los huesos

Poco frecuentes: dolor de tracción, mialgia.

Raras: dolor en las extremidades, molestias musculoesqueléticas.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedades de los órganos genitales y de la glándula mamaria

Común: dolor en el pecho (incluyendo la sensibilidad de las mamas).

Poco frecuentes: dismenorrea, hemorragias anormales por privación (como menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea), intermenorrea, quistes ováricos, aumento de tamaño de las mamas, flujo vaginal, dolor abdominal bajo, edema torácico, prurito vulvovaginal.

Raros: displasia cervical, cambios fibroquísticos en las mamas, galactorrea, quistes mamaros, dispareunia.

Enfermedades generales

Poco frecuentes: fatiga (incluyendo debilidad y malestar), edema periférico.

Raros: dolor torácico, fiebre, enfermedad similar a la gripe.

Además, se han notificado los siguientes efectos adversos en usuarios de otros AOC, que se explican con más detalle en la sección de “Advertencias y precauciones” cambios en la tolerancia a la glucosa, agitación, epilepsia, otosclerosis, estreñimiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, disfunción hepática, coledocolitiasis, ictericia colestática y/o prurito, tumores hepáticos (benignos y malignos), porfiria, síndrome hemolítico-urémico, herpes gestacional, espasmos musculares, aumento del tamaño de los fibromas uterinos, carcinoma cervical, lupus eritematoso sistémico, corea de Sydenham. No en todos los casos se asegura una relación causal con el uso de anticonceptivos hormonales.

Notificación de eventos adversos

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización para comercialización del medicamento. Ya que esto permite la monitorización continua del balance beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

INSERTO

Qué efectos secundarios puede tener Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)?

Por favor, hable con su médico sobre cualquier efecto secundario, especialmente los síntomas graves o de larga duración, o los cambios en su salud que sospeche que son causados por el AOC. Los efectos secundarios más graves asociados al uso de AOC se describen en la sección "Cuándo hay que tener cuidado al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)" (ver allí).

Todas las mujeres que toman Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) tienen un mayor riesgo de sufrir coágulos en las venas (tromboembolismo venoso) o en las arterias (tromboembolismo arterial).

La posibilidad de que se produzca un coágulo sanguíneo puede aumentar si tiene otra enfermedad que incremente este riesgo (para más información sobre las enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo y los síntomas de un coágulo sanguíneo, consulte la sección "Coágulos sanguíneos" en la sección "¿Cuándo debe tener cuidado al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg)).

Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir al tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg):

Común (afecta de 1 a 10 de cada 100 usuarias).

Dolor de cabeza, molestias en los senos, como sensación de dolor o sensibilidad en los mismos.

Ocasionalmente (afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 usuarias).

Inflamación de la vagina (vaginitis/vulvovaginitis), aftas (candidiasis vaginal) u otras infecciones fúngicas de la vagina, infecciones del tracto urinario, hipersensibilidad, aumento del apetito, pérdida severa del apetito (anorexia), estado de ánimo deprimido, somnolencia, migraña, mareos, aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia), aumento o disminución de la presión arterial, dolor de espalda, dolor muscular, dolor abdominal e hinchazón del abdomen, náuseas, vómitos o diarrea, acné, pérdida de cabello (alopecia), erupción cutánea, picor (vaginal, ocasionalmente por todo el cuerpo), reacciones alérgicas en la piel, alteración del sangrado menstrual, incluyendo sangrado menstrual abundante (menorragia), sangrado menstrual ligero (hipomenorrea), sangrado menstrual infrecuente (oligomenorrea) o ausencia de sangrado menstrual (amenorrea), menstruaciones dolorosas (dismenorrea), hemorragias intermitentes, aumento de tamaño de las mamas, edema mamario, flujo vaginal, quistes ováricos, dolor abdominal, cansancio, debilidad y malestar general, retención de líquidos en brazos o piernas (edema periférico), aumento de peso.

Raro (afecta de 1 a 10 de cada 10.000 usuarios). Inflamación de las trompas de Falopio y de los ovarios, inflamación de las mamas, inflamación del cuello uterino, herpes labial (herpes oral), bultos benignos en el útero, cambios benignos en las mamas (fibroadenomas mamarios), anemia, virilismo (desarrollo de características sexuales masculinas secundarias), pérdida de peso o fluctuaciones de peso, aumento de los niveles de grasa en la sangre, aumento de los niveles de colesterol, irritabilidad, disminución de la libido, agresividad, inestabilidad mental, inflamación de una vena, varices, dolor en las venas, coágulos de sangre en una vena o arteria, por ejemplo: en una pierna o un pie (es decir, trombosis venosa profunda), en los pulmones (es decir, embolia pulmonar), infarto de miocardio, apoplejía, síntomas temporales parecidos a un infarto de miocardio denominados ataque isquémico transitorio, latidos cardíacos irregulares, enrojecimiento, sensación de mareo o debilidad al levantarse desde una posición sentada o tumbada, insomnio y otros trastornos del sueño, contracciones musculares persistentes, que pueden incluir, por ejemplo, una convulsión o un infarto.

Ojos secos o irritados, impresión de objetos que se tambalean (oscilopsia) u otras alteraciones visuales, zumbidos en los oídos, pérdida de audición, pérdida repentina de audición, asma, hiperventilación, Acidez (dispepsia), gastritis, enteritis (inflamación de los intestinos), eczema, trastornos de la pigmentación, dermatitis atópica, manchas pigmentadas (cloasma), aumento del vello corporal (hirsutismo), urticaria, aumento de la sudoración, piel seca, Aumento de la producción de las glándulas sebáceas, caspa, psoriasis, náuseas en forma de telaraña (patrón de pequeños vasos sanguíneos en la piel con una mancha roja central), dolor en brazos o piernas, problemas óseos o musculares, displasia cervical (cambio en el revestimiento del cuello uterino), bultos en las mamas (cambios fibroquísticos en las mamas), secreción del pezón, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), dolor en el pecho, fiebre, enfermedad similar a la gripe.

Los efectos secundarios que se producen con una frecuencia desconocida mientras se toma la Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) son: Cambios de humor, intolerancia a las lentes de contacto, trastornos cutáneos como el eritema nodoso o multiforme.

Los siguientes efectos adversos también se han notificado en usuarias de otros anticonceptivos hormonales (véase también el apartado "¿Cuándo debe tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg): Cambios en los niveles de azúcar en sangre en mujeres diabéticas, inquietud, epilepsia, pérdida de audición, estreñimiento, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), enfermedad hepática (Ej. Ictericia, tumores hepáticos), cálculos biliares, porfiria (trastorno metabólico), síndrome urémico hemolítico (trastorno de la coagulación de la sangre), herpes gestacional (infección por herpes durante un embarazo anterior), calambres musculares, Aumento del tamaño de los fibromas uterinos (formación de tejido en el útero), cáncer de cuello de útero (carcinoma cervical), empeoramiento del lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmune crónica) o corea de Sydenham (enfermedad neurológica). No es segura la relación causal con el uso de anticonceptivos hormonales en todos los casos.

Si nota algún efecto secundario, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. Esto se aplica en particular a los efectos secundarios que no se mencionan en este prospecto.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Para identificar posibles interacciones, debe consultarse también el resumen de las características del producto de los medicamentos administrados al mismo tiempo.

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales Inductores enzimáticos

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y los fármacos que pueden inducir las enzimas microsómicas y, por tanto, provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, pueden provocar una disminución de la eficacia anticonceptiva, así como una hemorragia intermenstrual. Esto se aplica, por ejemplo, a los barbitúricos, el bosentan, la carbamazepina, el felbamato, el modafinilo, la oxcarbazepina, la fenitoína, la

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

primidona, la rifabutina, la rifampicina y el topiramato, así como a los medicamentos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La inducción enzimática puede observarse al cabo de pocos días. La máxima inducción enzimática se alcanza generalmente después de 2-3 semanas y puede durar hasta 4 semanas después de la interrupción de estos medicamentos. Se debe animar a las mujeres que reciben tratamiento con uno de estos medicamentos a corto plazo a que utilicen temporalmente un método anticonceptivo no hormonal además del AOC o a que elijan otro tipo de anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el uso simultáneo de los medicamentos, así como durante otros 28 días después de la interrupción del tratamiento. Si el uso simultáneo de un inductor enzimático se prolonga más allá del final del empaque actual del AOC, el siguiente empaque del AOC debe iniciarse inmediatamente, es decir, sin respetar el intervalo libre de administración habitual.

Para el tratamiento a largo plazo con fármacos que conducen a la inducción de la enzima en el hígado, deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos.

Además, se sabe que diversos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y de la transcriptasa inversa no nucleósida pueden provocar la disminución o el aumento de las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos. Esto se aplica en particular al inhibidor del CYP3A cobicistat utilizado como refuerzo.

En particular, los inhibidores de la proteasa como el ritonavir o el nelfinavir (incluidas sus combinaciones) son conocidos como potentes inhibidores del CYP3A4, pero pueden tener propiedades inductoras de la enzima cuando se utilizan simultáneamente con hormonas esteroideas, reduciendo así los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos.

Inhibidores enzimáticos

Los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina), el diltiazem, el verapamilo y el zumo de pomelo, pueden aumentar los niveles plasmáticos de los estrógenos y/o progestágenos, provocando así mayores efectos adversos.

Las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentaron las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol entre 1,4 y 1,6 veces cuando se tomaba un contraceptivo hormonal combinado que contenía 0,035 mg de etinilestradiol. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la atorvastatina y la rosuvastatina, también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales (cada uno de ellos aumenta en un 20-30% el AUC de los componentes del estrógeno y la progestina) y, por lo tanto, pueden dar lugar a una mayor aparición de efectos indeseables.

Interferencia con la circulación enterohepática

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con el uso simultáneo a corto plazo (hasta 10 días) de antibióticos que no tienen interacciones con el sistema enzimático CYP3A4, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, a la hora de aconsejar al paciente, debe tenerse en cuenta que, en determinadas circunstancias, la enfermedad subyacente (por ejemplo, enfermedades venéreas) para la que se utiliza el antibiótico puede sugerir el uso adicional de un método de barrera.

No se dispone de datos suficientes sobre posibles interacciones en la comedición a largo plazo con antibióticos (e.j. osteomielitis o borreliosis). Si se quiere descartar con seguridad el embarazo, en estos casos durante la terapia antibiótica, así como en los primeros 7 días después de la interrupción, se recomienda el uso adicional de un método de barrera.

Si se producen diarreas y/o vómitos bajo la terapia antibiótica, debe observarse también lo indicado en el apartado "Comportamiento en los trastornos gastrointestinales" de la sección "Posología/aplicación".

Influencia de los anticonceptivos hormonales y de la farmacocinética de otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales también pueden influir en la farmacocinética de algunos otros medicamentos a través de diversos mecanismos de interacción. Pueden inhibir las enzimas microsomales hepáticas o inducir la conjugación hepática, especialmente la glucuronidación. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares de otros fármacos pueden aumentar (por ejemplo, la ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, la lamotrigina, véase más adelante). Además, el efecto farmacológico de determinadas sustancias de las siguientes clases de fármacos también puede verse influido: analgésicos, antidepresivos, antidiabéticos, antimaláricos, algunas benzodiazepinas, algunos β -bloqueantes, corticosteroides y anticoagulantes orales. No en todos los casos los cambios en los niveles plasmáticos resultantes de estas interacciones son clínicamente relevantes.

In vitro, el etinilestradiol mostró una inhibición del CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4/5 y CYP2C8. En estudios clínicos, el uso de un anticonceptivo que contenga etinilestradiol provocó un aumento moderado (por ejemplo, melatonina y tizanidina) o leve (por ejemplo, teofilina) de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2, así como un aumento pequeño o inexistente de la exposición a los sustratos del CYP3A4 (por ejemplo, midazolam).

Lamotrigina

Un estudio de interacción con el fármaco antiepiléptico lamotrigina y un anticonceptivo oral combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) mostró un aumento clínicamente relevante del aclaramiento de lamotrigina con la correspondiente disminución significativa de los niveles plasmáticos de lamotrigina cuando estos fármacos se administraron de forma concomitante. Esta reducción de las concentraciones plasmáticas puede ir acompañada de una reducción del control de las convulsiones. Es

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desconoce hasta qué punto estos hallazgos son transmisibles a otros anticonceptivos combinados con un componente de progestina y/o una dosis de estrógeno diferentes. Sin embargo, se puede suponer que estos preparados tienen un potencial de interacción comparable.

Por lo tanto, si un paciente que toma lamotrigina comienza a tomar Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg de nuevo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina y la concentración de lamotrigina debe ser monitoreada estrechamente al inicio de la terapia. En particular, también debe tenerse en cuenta que puede haber un aumento significativo de los niveles de lamotrigina (posiblemente en el rango tóxico) si se interrumpe el anticonceptivo hormonal (así como posiblemente durante las pausas de 7 días de uso).

Interacciones de mecanismo desconocido

En estudios clínicos, con el uso simultáneo de AOC que contienen etinilestradiol junto con la combinación de fármacos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjo un aumento significativo de la ALT (incluyendo casos de un aumento de más de cinco veces, en casos individuales más de 20 veces el límite superior del rango normal) en comparación con los pacientes tratados exclusivamente con los agentes antivirales. (ULN). También se observaron aumentos similares de la ALT con los medicamentos contra el VHC que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Por lo tanto, Etinilestradiol 0.03 mg/ Dienogest 2 mg debe interrumpirse antes de iniciar la terapia con una combinación antiviral de este tipo (ver también Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

INSERTO

Interacciones con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) o provocar hemorragias inesperadas (manchado, hemorragia intermenstrual) si se toman al mismo tiempo: por ejemplo, medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, primidona), de las infecciones por VIH y hepatitis C (por ejemplo Inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), tuberculosis (rifampicina, rifabutina), hipertensión pulmonar (bosentán), un tipo especial de somnolencia excesiva (modafinilo), así como cuando se toman ciertos antibióticos para el tratamiento de determinadas infecciones (tetraciclinas) durante un periodo de tiempo prolongado (más de 10 días) y cuando se toman preparados de hierba de San Juan (véase más adelante).

Si está utilizando alguno de los medicamentos anteriores durante un corto periodo de tiempo, puede seguir tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Sin embargo, durante el tratamiento y durante 28 días después de dejar de tomar este medicamento, debe utilizar medidas anticonceptivas no hormonales adicionales, por ejemplo, preservativos. Consulte a su médico o farmacéutico al respecto.

Si el tratamiento concomitante con el medicamento se prolonga más allá del final del envase actual de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), el siguiente envase debe iniciarse sin interrupción, es decir, sin la pausa habitual en la toma del medicamento (ver "Cómo usar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg). Su médico le dará instrucciones al respecto.

Consulte a su médico o farmacéutico sobre el procedimiento a seguir si tiene que tomar antibióticos durante un periodo más largo (es decir, durante más de 10-14 días) (por ejemplo, por una inflamación de los huesos o una enfermedad de Lyme).

Si está tomando Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), no debe utilizar al mismo tiempo un preparado de hierba de San Juan (Hypericum) para la depresión, ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado hemorragias intermitentes y casos aislados de embarazos no deseados.

Algunos medicamentos y el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración de Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) en la sangre. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos o zumo de pomelo:

- antifúngicos que contienen principios activos como el itraconazol, el voriconazol o el fluconazol;
- ciertos antibióticos (llamados macrólidos) que contienen claritromicina o eritromicina como principio activo;
- ciertos medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (que contienen diltiazem o verapamilo como principio activo);
- fármacos antidolor y antiinflamatorios que contienen etoricoxib como principio activo;
- medicamentos para reducir los niveles elevados de colesterol en sangre que contienen atorvastatina o rosuvastatina como principio activo.

Si es usted diabético, tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) puede modificar su necesidad de medicamentos para reducir el azúcar en sangre (incluida la insulina).

Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), también puede afectar al efecto de otros medicamentos, aumentando o disminuyendo su efecto. Esto afecta, por ejemplo, a la ciclosporina, a la melatonina, a la tizanidina, a la teofilina y al fármaco antiepiléptico lamotrigina (esto podría conducir a un aumento de la frecuencia de las convulsiones, por lo que su médico controlará los niveles de lamotrigina en sangre cuando empiece a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) y cuando deje de tomarlo). También pueden verse afectados otros medicamentos, como analgésicos, antidepresivos, antipalúdicos, sedantes, medicamentos para el corazón, preparados de cortisona y anticoagulantes.

No utilice Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), si tiene hepatitis C y está tomando la combinación de principios activos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dasabuvir, gelcaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ya que puede provocar un aumento de los valores de la función hepática en sangre (aumento de la enzima hepática ALT). Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg), no debe volver a tomarse hasta que sus valores hepáticos se hayan normalizado. Por lo tanto, hable con su médico sobre cuándo puede volver a tomar Gianda® (Dienogest 2,00 mg, Etinilestradiol 0,03 mg) después de dejar esta combinación de sustancias activas.

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

3.1.9.8 FLUIMUCIL ® 600 MG

Expediente :19939035
Radicado :20201257456
Fecha :30/12/2020
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A. / El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada sobre de 1,5 g de granulado contiene 600 mg de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica: gránulos

Indicaciones:

Mucolítico la N-Acetil cisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Los pacientes con fenilketonuria no deben consumir este producto ya que contiene aspártame, que se metaboliza en fenilalanina, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto FLUIMUCIL ® 600 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Posología y forma de administración

La posología habitual recomendada es:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mucolítico

600 mg una vez al día

Duración del tratamiento

La duración de la terapia depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, y debe ser decidida por el médico.

Niños menores de 2 años

Está contraindicado en niños menores de 2 años.

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, no hay datos suficientes sobre si se requieren ajustes de dosis.

La insuficiencia hepática y renal puede reducir el aclaramiento, lo que puede dar lugar a un aumento de las reacciones adversas al medicamento debido a la acumulación del fármaco.

Método de administración

Para la presentación en sobre: Disolver el contenido de un sobre en medio vaso de agua. Esto produce una solución que debe consumirse inmediatamente.

Para la presentación de tabletas efervescentes: Los comprimidos efervescentes deben disolverse completamente en un vaso de agua antes de su uso y tomarse después de las comidas.

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén

Protocolo NAC oral

Bolo inicial: 140 mg/Kg

Continuación: 70 mg/Kg cada 4 horas por 17 dosis para un total de 36 horas.

Pasar lento por sonda y utilizar antieméticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Niños menores de 2 años

Advertencias y precauciones especiales de uso

Los agentes mucolíticos pueden inducir una obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias de este grupo de edad, la capacidad para expectorar puede ser limitada. Por lo tanto, los agentes mucolíticos no deben ser usados en niños menores de 2 años.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda precaución al usar el producto en pacientes con úlcera péptica actual o pasada, especialmente en caso de administración concomitante de otras medicinas que tienen un efecto irritante conocido sobre la mucosa gástrica.

Los pacientes que sufren de asma bronquial deben ser monitoreados de cerca durante la terapia. Si se presenta un broncoespasmo, la acetilcisteína debe ser suspendida inmediatamente y se debe iniciar tratamiento apropiado.

La administración de acetilcisteína, especialmente al inicio del tratamiento, puede fluidificar la secreción bronquial y aumentar su volumen. Si el paciente no puede expectorar efectivamente, se debe realizar drenaje postural y broncoaspiración.

La acetilcisteína puede afectar moderadamente el metabolismo de la histamina; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre el producto para terapia de largo plazo en pacientes con intolerancia a la histamina, pues se pueden presentar síntomas de intolerancia (dolor de cabeza, rinitis vasomotora, picazón)^{17,18}.

Un olor suave a azufre no indica alteración del producto, sino que es propio de la naturaleza específica del ingrediente activo.

Fluimucil 600 ® mg efervescente y Fluimucil granulado contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. No administrar en personas con fenilcetonuria.

Fluimucil 600 ® mg contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones fármaco-fármaco

Los antitusivos y los agentes mucolíticos como la acetilcisteína no deben ser administradas concurrentemente, pues la reducción del reflejo de la tos puede conducir a acumulación de secreciones bronquiales.

El carbón activado puede reducir el efecto de la acetilcisteína.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína concomitantemente con otros medicamentos.

Los informes sobre una inactivación de los antibióticos como resultado de la acetilcisteína hasta ahora solamente se relacionan con pruebas in vitro en las que las sustancias relevantes fueron mezcladas directamente. Sin embargo, cuando se requieren otras drogas o antibióticos, es aconsejable administrarlos con 2 horas de diferencia con respecto a la acetilcisteína. Esto no se relaciona con el loracarbef.

La administración concurrente de nitroglicerina y acetilcisteína ha mostrado que causa hipotensión significativa y aumento de la dilatación de la arteria temporal ^{28,29}. Si se requiere terapia concurrente con nitroglicerina y acetilcisteína, se debe monitorear a los pacientes en relación con hipotensión, la cual puede ser severa, y se les debe advertir que pueden sufrir dolores de cabeza.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso concurrente de acetilcisteína y carbamazepina puede resultar en niveles subterapéuticos de carbamazepina.

Interacción con pruebas de laboratorio

La acetilcisteína puede causar interferencia con el método de ensayo para medición de salicilato.

La acetilcisteína puede interferir con la prueba de cetona en orina.

Efectos indeseados

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentes asociados con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal²⁵. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo choque anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, broncoespasmo, angioedema, sarpullido y prurito se han reportado con menos frecuencia²³.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema clasificación de órganos	Reacciones adversas			
	Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy rara ($< 1/10.000$)	Desconocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Choque anafiláctico, reacción anafiláctica/ a nafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			hemorragia	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Broncoespasmo, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria, sarpullido, angioedema, prurito			
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Investigaciones	Reducción de presión sanguínea			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En casos muy raros se ha reportado la ocurrencia de reacciones severas de la piel, tales como el síndrome de Steven-Johnson y el síndrome de Lyell, en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se podría identificar por lo menos una droga co-sospechosa de ser el detonador más probable del síndrome mucocutáneo reportado. Debido a esto, se debe buscar asesoría médica inmediatamente si se presentan nuevos cambios en la piel o en las membranas mucosas y se debe suspender inmediatamente la acetilcisteína.

Una reducción de la agregación plaquetaria en presencia de la acetilcisteína ha sido confirmada por varias investigaciones. La importancia clínica no se ha establecido todavía.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones de la siguiente forma:

Mucolítico.

La N-Acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

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

3.1.9.9 FLUIMUCIL ® 600 EFERVESCENTE

Expediente :19988136

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado :20201257462
Fecha :30/12/2020
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A. / Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición:
Cada tableta efervescente contiene 600 mg de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica: tableta efervescente

Indicaciones:

Mucolítico.

La N-Acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. adminístrese con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. este producto contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto FLUIMUCIL® 600 mg tableta efervescente.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Posología y forma de administración

La posología habitual recomendada es:

Mucolítico

600 mg una vez al día

Duración del tratamiento

La duración de la terapia depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, y debe ser decidida por el médico.

Niños menores de 2 años

Está contraindicado en niños menores de 2 años.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, no hay datos suficientes sobre si se requieren ajustes de dosis.

La insuficiencia hepática y renal puede reducir el aclaramiento, lo que puede dar lugar a un aumento de las reacciones adversas al medicamento debido a la acumulación del fármaco.

Método de administración

Para la presentación en sobre: Disolver el contenido de un sobre en medio vaso de agua. Esto produce una solución que debe consumirse inmediatamente.

Para la presentación de tabletas efervescentes: Los comprimidos efervescentes deben disolverse completamente en un vaso de agua antes de su uso y tomarse después de las comidas.

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén

Protocolo NAC oral

Bolo inicial: 140 mg/Kg

Continuación: 70 mg/Kg cada 4 horas por 17 dosis para un total de 36 horas.

Pasar lento por sonda y utilizar antieméticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Niños menores de 2 años

Advertencias y precauciones especiales de uso

Los agentes mucolíticos pueden inducir una obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias de este grupo de edad, la capacidad para expectorar puede ser limitada. Por lo tanto, los agentes mucolíticos no deben ser usados en niños menores de 2 años.

Se recomienda precaución al usar el producto en pacientes con úlcera péptica actual o pasada, especialmente en caso de administración concomitante de otras medicinas que tienen un efecto irritante conocido sobre la mucosa gástrica.

Los pacientes que sufren de asma bronquial deben ser monitoreados de cerca durante la terapia. Si se presenta un broncoespasmo, la acetilcisteína debe ser suspendida inmediatamente y se debe iniciar tratamiento apropiado.

La administración de acetilcisteína, especialmente al inicio del tratamiento, puede fluidificar la secreción bronquial y aumentar su volumen. Si el paciente no puede expectorar efectivamente, se debe realizar drenaje postural y broncoaspiración.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La acetilcisteína puede afectar moderadamente el metabolismo de la histamina; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre el producto para terapia de largo plazo en pacientes con intolerancia a la histamina, pues se pueden presentar síntomas de intolerancia (dolor de cabeza, rinitis vasomotora, picazón)^{17,18}.

Un olor suave a azufre no indica alteración del producto, sino que es propio de la naturaleza específica del ingrediente activo.

Fluimucil 600 ® mg efervescente y Fluimucil granulado contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. No administrar en personas con fenilcetonuria.

Fluimucil 600 ® mg contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones fármaco-fármaco

Los antitusivos y los agentes mucolíticos como la acetilcisteína no deben ser administradas concurrentemente, pues la reducción del reflejo de la tos puede conducir a acumulación de secreciones bronquiales.

El carbón activado puede reducir el efecto de la acetilcisteína.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína concomitantemente con otros medicamentos.

Los informes sobre una inactivación de los antibióticos como resultado de la acetilcisteína hasta ahora solamente se relacionan con pruebas in vitro en las que las sustancias relevantes fueron mezcladas directamente. Sin embargo, cuando se requieren otras drogas o antibióticos, es aconsejable administrarlos con 2 horas de diferencia con respecto a la acetilcisteína. Esto no se relaciona con el loracarbef.

La administración concurrente de nitroglicerina y acetilcisteína ha mostrado que causa hipotensión significativa y aumento de la dilatación de la arteria temporal ^{28,29}. Si se requiere terapia concurrente con nitroglicerina y acetilcisteína, se debe monitorear a los pacientes en relación con hipotensión, la cual puede ser severa, y se les debe advertir que pueden sufrir dolores de cabeza.

El uso concurrente de acetilcisteína y carbamazepina puede resultar en niveles subterapéuticos de carbamazepina.

Interacción con pruebas de laboratorio

La acetilcisteína puede causar interferencia con el método de ensayo para medición de salicilato.

La acetilcisteína puede interferir con la prueba de cetona en orina.

Efectos indeseados

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentes asociados con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal²⁵. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo choque anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, broncoespasmo, angioedema, sarpullido y prurito se han reportado con menos frecuencia²³.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema clasificación de órganos	Reacciones adversas			
	Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy rara ($< 1/10.000$)	Desconocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Choque anafiláctico, reacción anafiláctica/ a nafilectoide	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Broncoespasmo, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Vómito, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria, sarpullido, angioedema, prurito			

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Investigaciones	Reducción de presión sanguínea			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En casos muy raros se ha reportado la ocurrencia de reacciones severas de la piel, tales como el síndrome de Steven-Johnson y el síndrome de Lyell, en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se podría identificar por lo menos una droga co-sospechosa de ser el detonador más probable del síndrome mucocutáneo reportado. Debido a esto, se debe buscar asesoría médica inmediatamente si se presentan nuevos cambios en la piel o en las membranas mucosas y se debe suspender inmediatamente la acetilcisteína.

Una reducción de la agregación plaquetaria en presencia de la acetilcisteína ha sido confirmada por varias investigaciones. La importancia clínica no se ha establecido todavía.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones de la siguiente forma:

Mucolítico.

La N-Acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

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

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 MACROZIDE 500® TABLETAS

Expediente : 20045833

Radicado : 20181047631

Fecha : 13/03/2018

Interesado : VESALIUS PHARMA S.A.S. / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de Pirazinamida

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente información:

La aprobación mediante acta de la información farmacológica para el producto en mención (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias) ya que al revisar las actas de comisión revisora no se encontró la información

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

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 500 mg de Pirazinamida

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta

INDICACIONES:

Tuberculostático

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a la pirazinamida o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes con hiperuricemia.
- Porfiria.
- Pirazinamida está contraindicado en madres lactantes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Pirazinamida solo debe utilizarse cuando sea posible una estrecha observación diaria del paciente y cuando se disponga de instalaciones de laboratorio para realizar pruebas frecuentes de función hepática y determinaciones de ácido úrico en sangre.

Los exámenes previos al tratamiento deben incluir pruebas de sensibilidad *in vitro* de cultivos recientes de *M. tuberculosis* del paciente en comparación con los fármacos antituberculosos habituales.

Los efectos secundarios de la 'pirazinamida' afectan principalmente al hígado y varían desde elevaciones asintomáticas de las pruebas de función hepática hasta manifestaciones clínicas graves de enfermedad hepática; por lo tanto, las pruebas de función hepática, especialmente las determinaciones de aspartato transferasa (AST) y alanina transferasa (ALT), deben realizarse antes de la terapia y luego cada dos a cuatro

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas durante la terapia. La terapia con Pirazinamida debe suspenderse y no restablecerse si se presentan signos de daño hepatocelular.

Se debe indicar a los pacientes o sus cuidadores cómo reconocer los signos de enfermedad hepática y aconsejarles que interrumpan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si se desarrollan síntomas como náuseas persistentes, vómitos, malestar general o ictericia.

Se recomienda la reducción y/o la frecuencia de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los exámenes previos al tratamiento deben incluir la función renal, la función hepática y, en particular, las determinaciones de ácido úrico de referencia. La pirazinamida inhibe la excreción de uratos, lo que con frecuencia produce hiperuricemia, que suele ser asintomática.

Si se produce hiperuricemia acompañada de artritis gotosa aguda, el tratamiento debe suspenderse y no restablecerse. Se recomienda una estrecha vigilancia para detectar cualquier dificultad creciente en el manejo de pacientes con antecedentes de gota.

El tratamiento con pirazinamida en pacientes con diabetes mellitus puede modificar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda el seguimiento estrecho de estos pacientes.

El tratamiento con pirazinamida puede dar lugar a resultados falsos positivos en los test de detección de cetonas en orina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Pirazinamida debe usarse con precaución en mujeres embarazadas.

El tratamiento se debe considerar caso por caso después de evaluar el beneficio del tratamiento antituberculoso. Es decir, pirazinamida se puede administrar durante el embarazo si se estima que el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La pirazinamida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes, por lo que el beneficio del tratamiento con pirazinamida durante la lactancia debe ser evaluado caso por caso.

Fertilidad

No se dispone de información suficiente relativa al efecto de la pirazinamida sobre la fertilidad masculina o femenina.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos:

Dosis recomendada para el tratamiento estándar sin supervisión de 2 meses:

Peso corporal inferior a 50 kg: máximo de 3 comprimidos o 1,5 g al día.

Pacientes $\geq$ 50 kg y más de peso corporal: máximo de 4 comprimidos o 2 g al día.

Niños $\geq$ 3 meses (administración diaria): 35 mg/kg/día al día. Dosis recomendada para el tratamiento intermitente supervisado de 2 meses.

Adultos: Peso corporal inferior a 50 kg: máximo de 4 comprimidos o 2 g 3 veces a la semana.

Pacientes $\geq$ 50 kg y más de peso corporal: máximo de 5 comprimidos o 2,5 g 3 veces por semana.

Niños $\geq$ 3 meses: 50 mg/kg 3 veces por semana.

Pirazinamida debe administrarse con al menos otro fármaco antituberculoso eficaz. El uso de Pirazinamida en terapia combinada no modifica las dosis aceptadas de otros agentes antituberculosos.

Pacientes de edad avanzada: Las consideraciones generales descritas anteriormente también deben aplicarse a pacientes de edad avanzada. No se requiere una pauta posológica especial, pero se debe tener en cuenta una insuficiencia renal y/o hepática concurrente.

Pacientes inmunocomprometidos: *M. tuberculosis* multirresistente puede estar presente en pacientes inmunocomprometidos. Siempre se debe cultivar el organismo para confirmar su tipo y sensibilidad al fármaco. La infección confirmada por *M. tuberculosis* sensible a los medicamentos de primera línea debe tratarse con un régimen estándar de 6 meses; después de completar el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Es posible que sea necesario modificar el régimen si la infección es causada por organismos resistentes y se necesita el asesoramiento de un especialista.

En la tuberculosis meníngea o pericárdica, se debe iniciar un corticosteroide al mismo tiempo que la terapia antituberculosa.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INTERACCIONES:

La pirazinamida antagoniza el efecto de los agentes uricosúricos como el probenecid y la sulfonpirazona y puede producirse un aumento de los niveles séricos de ácido úrico y un empeoramiento de los síntomas de gota. Deben monitorizarse los niveles de ácido úrico.

Isoniazida, etionamida y rifampicina: puede producirse un incremento de los efectos hepatotóxicos de la pirazinamida, especialmente en pacientes diabéticos. Debe realizarse una monitorización estrecha de la función hepática durante el tratamiento con estos fármacos.

La pirazinamida puede reducir los efectos anticonceptivos de los estrógenos.

Debe evitarse 3 días antes y después de la vacunación oral contra la fiebre tifoidea, ya que puede inactivar la vacuna.

Pirazinamida puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Zidovudina puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirazinamida.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con pirazinamida se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: reacciones adversas que afectan a los mecanismos de la coagulación, anemia (sideroblástica), trombocitopenia, esplenomegalia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: reacciones alérgicas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiperuricemia (frecuentemente asintomática), gota que requiere tratamiento.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas y vómitos, anorexia, dolor abdominal.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: aumentos moderados y transitorios del nivel sérico de aminotransferasas durante la fase inicial del tratamiento.

Raras: La hepatotoxicidad grave parece estar relacionada con la dosis; hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: rash cutáneo, prurito, reacción de fotosensibilidad, urticaria, acné.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: disuria y nefritis intersticial.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuentes: agravamiento de porfiria y de porfiria intermitente aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: (fiebre) pirexia

Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda lavado gástrico y tratamiento sintomático de las manifestaciones hepáticas, neurológicas y respiratorias.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.1.1.4.N10

3.1.13.2 DOLFENAX® CAPSULAS 200 MG

Expediente : 19986417
Radicado : 20181063760
Fecha : 04/04/2018

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A. / GRUPO DE REGISTROS
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN
NACIONAL

Composición:
Cada cápsula contiene 200 mg de ácido tolfenámico

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala especializada de Medicamentos, conceptuar sobre la información farmacológica del producto DOLFENAX® CAPSULAS 200MG.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada cápsula contiene 200 mg de ácido tolfenámico

FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsula dura

INDICACIONES:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo de segunda línea.

CONTRAINDICACIONES:

- **Hipersensibilidad al ácido tolfenámico o a alguno de los excipientes.**
- **Úlcera/hemorragia péptica recurrente activa o con antecedentes (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobados).**
- **Los AINE están contraindicados en pacientes que previamente hayan mostrado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ibuprofeno, la aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.**
- **Insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal.**
- **Durante el último trimestre del embarazo.**
- **Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación, relacionados con el tratamiento previo con AINE.**
- **Antecedente de cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En todos los pacientes:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Debe evitarse el uso de este producto con AINEs concomitantes, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales.

Desórdenes respiratorios:

Se requiere precaución si se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial, ya que se ha informado que los AINE precipitan el broncoespasmo en dichos pacientes.

Insuficiencia cardiovascular, renal y hepática:

La administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y precipitar la insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y los ancianos. La función renal debe ser monitoreada en estos pacientes.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren un seguimiento y asesoramiento adecuado, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir dicho riesgo para el ácido tolfenámico.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con ácido tolfenámico después de una consideración cuidadosa. Debe hacerse una consideración similar antes de iniciar un tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han informado hemorragias, ulceraciones o perforaciones gastrointestinales, que pueden ser fatales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación es mayor con dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación, y en ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de aspirina u otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, particularmente los ancianos, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado GI), particularmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Cuando se presente hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben ácido tolfenámico, se debe suspender el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas afecciones pueden exacerbarse.

LES y enfermedad mixta del tejido conjuntivo:

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos mixtos del tejido conjuntivo puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

Dermatológico:

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio del curso de la terapia: el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Este producto debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Deterioro de la fertilidad femenina:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de ácido tolfenámico puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo investigadas por infertilidad, se debe considerar la suspensión del ácido tolfenámico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al embrión/feto en desarrollo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar ácido tolfenámico a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, usa ácido tolfenámico, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

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

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas
- inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, el ácido tolfenámico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los limitados estudios disponibles hasta el momento, los AINE pueden aparecer en la leche materna en concentraciones muy bajas. Si es posible, se deben evitar los AINE durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos indeseables como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales son posibles después de tomar AINE. Si se ve afectado, el paciente no debe conducir ni utilizar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Posología

Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas, por no más de 7 días.

ADULTOS

Migraña - ataques agudos:

200 mg cuando aparecen los primeros síntomas de migraña. El tratamiento puede repetirse una vez después de 1-2 horas si no se obtiene una respuesta satisfactoria.

NIÑOS

Aún no se ha establecido un régimen de dosificación pediátrico.

PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Tienen un mayor riesgo de sufrir las consecuencias graves de las reacciones adversas. Si se considera necesario un AINE, se debe utilizar la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. El paciente debe ser monitoreado regularmente por sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINE.

INTERACCIONES:

Otros analgésicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2: Evite el uso concomitante de dos o más AINEs (incluida la aspirina), ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos.

Antihipertensivos: Efecto antihipertensivo reducido.

Diuréticos: Efecto diurético reducido. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE.

Glucósidos cardíacos: Los AINE pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos en plasma.

Litio: El efecto del litio puede aumentar debido a la disminución de la eliminación de litio.

Metotrexato: Disminución de la eliminación de metotrexato.

Ciclosporina: Mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Mifepristona: Los AINE no deben usarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINE pueden reducir el efecto de la mifepristona.

Corticosteroides: Mayor riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Anticoagulantes: Los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina. En pacientes tratados con anticoagulantes, se recomienda una estrecha vigilancia de la coagulación sanguínea.

Antibióticos quinolonas: Los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Mayor riesgo de sangrado gastrointestinal.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINE se administran con tacrolimus.

Zidovudina: Mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINE se administran con zidovudina. Existe evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

REACCIONES ADVERSAS:

El ácido tolfenámico se tolera bien a la dosis recomendada.

Se han observado los siguientes efectos secundarios:

Gastrointestinal:

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, perforación o sangrado GI, a veces fatales, particularmente en los ancianos. Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, úlceras.

Se ha informado estomatitis, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menor frecuencia se ha observado gastritis. Muy raramente se ha informado pancreatitis.

Hipersensibilidad:

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con AINE. Estos pueden consistir en (a) reacciones alérgicas inespecíficas y anafilaxia (b) reactividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea, o (c) diversos trastornos de la piel, que incluyen erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativas y ampollas (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

Cardiovascular y cerebrovascular:

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Otras reacciones adversas notificadas con menos frecuencia incluyen:

Renal:

Nefrotoxicidad en varias formas, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. La disuria inofensiva en forma de escozor al orinar puede ocurrir ocasionalmente, más comúnmente en hombres. La aparición se correlaciona con la concentración de un metabolito y probablemente se deba a un efecto irritante local de la uretra. El aumento del consumo de líquido o la reducción de la dosis disminuye el riesgo de escozor. La orina puede, debido a los metabolitos coloreados, volverse un poco más de color limón.

Hepático:

Función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sentidos neurológicos y especiales:

Alteraciones visuales, neuritis óptica, dolores de cabeza, parestesias, informes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo), con síntomas como tortícolis, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación, depresión, confusión, alucinaciones, tinnitus, vértigo, temblor, euforia, mareos, malestar general, fatiga y somnolencia.

Hematológico:

Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Dermatológico:

Reacciones ampollas, incluido el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (muy raras). Fotosensibilidad.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, el medicamento fue incluido en Norma Farmacológica 5.2.0.0.N10

3.1.13.3 PONTI OFTENÓ

Expediente : 20051507

Radicado : 20181090676

Fecha : 09/05/2018

Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA / GRUPO DE REGISTROS
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Clorhidrato de Tetracaina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita la evaluación de indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones (información farmacológica), inserto e instrucciones para prescribir (IPP) del medicamento de la referencia.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada mL contiene 5 mg de Clorhidrato de Tetracaina

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oftálmica

INDICACIONES

Esta indicado en procedimientos para los cuales se requiere una anestesia tópica oftálmica, además la tetracaina puede aplicarse sin problemas en pacientes alérgicos a la proparacaína

CONTRAINDICACIONES

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de tetracaína, anestésicos locales de tipo éster, otros derivados del ácido para-aminobenzoico o a alguno de los excipientes.

La tetracaína se hidroliza en el cuerpo a ácido p-amino-benzoico y, por lo tanto, no debe usarse en pacientes tratados con sulfonamidas.

En vista de la inmadurez del sistema enzimático que metaboliza los anestésicos locales de tipo éster en bebés prematuros, se debe evitar la tetracaína en estos pacientes.

No debe aplicarse cuando requiere toma de muestras de córnea y conjuntiva para diagnóstico de queratoconjuntivitis o úlceras infecciosas

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Administrar únicamente por vía oftálmica.

Se debe advertir a los pacientes que por efecto del anestésico sus ojos estarán insensibilizados y, por tanto, se deberá tener la precaución de no lesionarlos inadvertidamente.

El ojo anestesiado debe protegerse del polvo y la contaminación bacteriana.

La córnea puede dañarse por la aplicación prolongada de colirios anestésicos.

La absorción sistémica se puede reducir comprimiendo el saco lagrimal en el canto interno durante un minuto y después de la administración de las gotas. (Esto bloquea el paso de las gotas por el conducto naso lagrimal a la amplia zona de absorción de la mucosa nasal y faríngea. Es especialmente recomendable en niños).

El uso prolongado de soluciones anestésicas tópicas puede resultar en daño tóxico al epitelio corneal, puede retrasar el tiempo de cicatrización al inhibir la mitosis, predisponiendo así a la aparición de epiteliopatía punteada superficial, infiltrados estromales úlceras o infecciones corneales. Por lo anterior, este producto debe ser usado exclusivamente bajo vigilancia del médico tratante.

Los anestésicos locales se deben utilizar con precaución en pacientes con trastorno cardíaco o hipertiroidismo.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto sobre la fertilidad con la administración oftálmica de clorhidrato de tetracaína.

No se ha establecido la seguridad para su uso en el embarazo y la lactancia, por lo tanto, use solo cuando el médico lo considere esencial.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede causar visión borrosa transitoria en la instilación. Advierta a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria peligrosa a menos que la visión sea clara.

Sobredosis

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de sobredosis o ingestión accidental pueden aparecer, especialmente en niños, signos de afectación del sistema nervioso central o del sistema cardiovascular, convulsiones, apnea o depresión respiratoria, que requerirán tratamiento sintomático.

VIA DE ADMINISTRACIÓN
Conjuntival

DOSIFICACIÓN

Aplique 1 ó 2 gotas un minuto antes del procedimiento que vaya a realizarse.
No use de manera regular

INTERACCIONES

La tetracaína no debe utilizarse en pacientes tratados con sulfonamidas por vía oftálmica por poder antagonizarse la actividad antibacteriana de la sulfonamida (inhibición competitiva del PABA bacteriano).

El uso de Hierba de San Juan por los pacientes conjuntamente con un anestésico se ha asociado con trastornos como hipotensión.

REACCIONES ADVERSAS

La tetracaína puede dar lugar a dermatitis en pacientes hipersensibles.
En la administración se puede experimentar una sensación de ardor inicial. Esto puede durar hasta 30 segundos.
Se pueden observar trastornos de la córnea, como queratitis punteada superficial o edema, después de la aplicación a corto plazo de colirios de tetracaína para anestesia tópica.
La córnea puede dañarse por la aplicación prolongada de colirios anestésicos.

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA: 11.3.1.0.N10

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

3.1.13.4 ACIDO MEFENAMICO

Expediente : 27865
Radicado : 20181191151
Fecha : 19/09/2018
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE
MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de ácido mefenámico

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: tableta cubierta.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

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

COMPOSICIÓN: Cada tableta cubierta contiene 500 mg de ácido mefenámico.
Cada tableta cubierta contiene 250 mg de ácido mefenámico.

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta cubierta.

INDICACIONES:

Indicaciones: Analgésico, antipirético, antiinflamatorio

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al medicamento y sus derivados
- Pacientes con úlceras activas o inflamación crónica bien sea del tracto gastrointestinal superior o inferior, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática activa
- A causa de que existe la posibilidad de una sensibilidad cruzada con el ácido acetil salicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, no deberá darse ácido mefenámico a pacientes en quienes estos fármacos inducen síntomas de broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, pólipos nasales y edema angioneurótico. Las personas con los problemas médicos mencionados corren el riesgo de sufrir una reacción grave, incluso si han tomado AINES en el pasado sin ninguna reacción adversa.
- Está contraindicado en el contexto perioperatorio de cirugía de injerto/bypass de arteria coronaria, dado que los AINES han evidenciado una mayor incidencia de eventos cardiovasculares/ tromboembólicos, infecciones quirúrgicas y complicaciones postoperatorias.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml /min) o deterioro de enfermedad renal. Las personas con grados menores de insuficiencia renal corren el riesgo de deterioro de su función renal cuando se prescriben AINES Y deberán ser monitorizados.
- Hiperpotasemia conocida.
- Menores de 18 años
- Mujeres en lactancia, debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes
- Durante el tercer trimestre del embarazo, debido a riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso y parto prolongado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. La aparición de efectos indeseables se puede minimizar usando la dosis más baja posible durante el tratamiento más breve necesario para aliviar los síntomas

Debe evitarse el uso concomitante de ácido mefenámico en cápsula con otros AINES sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (cox-2). La combinación de dos AINES por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos.
El tratamiento no debe durar más de siete días.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Los pacientes con asma asociada a rinitis crónica, sinusitis y/o poliposis nasal tienen mayor riesgo de manifestación alérgica cuando toman ácido acetilsalicílico y/o antiinflamatorios no esteroideos que el resto de la población. La administración de este medicamento puede causar un ataque de asma, particularmente en ciertos sujetos alérgicos al ácido acetilsalicílico o a un AINE.

Los ancianos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas a los AINES, en particular hemorragia gastrointestinal y perforaciones que pueden ser mortales

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación aumenta con la dosis utilizada en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente en caso de complicaciones como hemorragia o perforación, así como en pacientes de edad avanzada. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse con la posología más baja posible. Se debe considerar la terapia protectora de la mucosa (p. ej., misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones) para estos pacientes, al igual que para los pacientes

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que requieren tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico o tratados con otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes gastrointestinales, especialmente los pacientes de edad avanzada deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal), principalmente al inicio del tratamiento.

Se debe prestar especial atención a los pacientes que reciben tratamientos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides orales, anticoagulantes orales como warfarina, derivados de la cumarina y nuevos anticoagulantes orales (como apixabán, dabigatrán, rivaroxabán), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico, así como en pacientes que consumen alcohol.

En caso de aparición de hemorragia o ulceración en un paciente que recibe ácido mefenámico en tableta, se debe interrumpir el tratamiento.

Los AINES deben administrarse con precaución y bajo estrecha supervisión en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), debido al riesgo de agravamiento de la patología.

Se requiere un seguimiento y recomendaciones adecuadas en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca leve a moderada, habiéndose notificado casos de retención de líquidos y edema en asociación con la terapia con AINES.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o antecedentes de accidente cerebrovascular (incluido el ataque isquémico transitorio) no deben ser tratados con ácido mefenámico y en caso de requerirlo deberá realizarse previamente una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio.

Los estudios observacionales han demostrado que los pacientes tratados con AINES en el periodo posterior a un Infarto de miocardio tenían un mayor riesgo de reinfarto, muerte relacionada con origen cardiovascular y mortalidad por todas las causas a partir de la primera semana de tratamiento.

Evite el uso de ácido mefenámico en pacientes con un infarto de miocardio reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares. Si se utiliza ácido mefenámico en pacientes con infarto de miocardio reciente, controle los pacientes en busca de signos de isquemia cardíaca.

Los efectos renales del ácido mefenámico pueden acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con enfermedad renal preexistente.

Corrija el estado del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar el ácido mefenámico.

Vigilar la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de ácido mefenámico.

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES puede afectar el curso del embarazo y/o el desarrollo del embrión o feto.

Riesgos asociados al uso durante el primer trimestre

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo, defectos cardíacos y gastrosquisis después del tratamiento con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular ha aumentado de menos del 1 % en la población general a aproximadamente el 1,5 % en las personas expuestas a los AINES. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento

Riesgos asociados con el uso desde la semana 12 de amenorrea hasta el nacimiento: Desde la semana 12 de amenorrea hasta el nacimiento, todos los AINES, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, pueden exponer al feto a una función renal alterada.

Puede observarse a partir de las 12 semanas de amenorrea (inicio de la diuresis fetal): oligohidramnios (puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible cuando se interrumpe el tratamiento),

Al nacer puede presentarse insuficiencia renal (reversible o no) puede persistir, especialmente en caso de exposición tardía y prolongada (con riesgo de hiperpotasemia retardada grave).

La constricción del conducto arterioso puede ocurrir durante el segundo trimestre (generalmente reversible al suspender el tratamiento).

Riesgos asociados con el uso más allá de la semana 24 de amenorrea y hasta el nacimiento: los AINES pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión arterial pulmonar) y provocar insuficiencia cardíaca derecha fetal o neonatal o incluso la muerte fetal en el útero.

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

- un aumento del tiempo de sangrado debido a una acción antiagregante que puede ocurrir incluso después de la administración de dosis muy bajas del fármaco;
- inhibición de las contracciones uterinas que dan como resultado un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia:

A menos que sea absolutamente necesario, este medicamento no debe recetarse a mujeres que planean un embarazo o durante los primeros 5 meses de embarazo (primeras 24 semanas de amenorrea). Si este medicamento se administra a una mujer que desea quedar embarazada o que tiene menos de 6 meses de embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más breve posible. Se desaconseja primordialmente la ingesta prolongada.

Tomar a partir de la semana 20 de amenorrea justifica monitorización cardíaca y renal. Si ocurre oligohidramnios o constricción del conducto arterial, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

A partir del inicio del 6° mes (más allá de las 24 semanas de amenorrea): está contraindicada cualquier toma de este medicamento, incluso ocasionalmente. La ingesta inadvertida a partir de esta fecha justifica un seguimiento cardíaco y renal, fetal y/o neonatal según el tiempo de exposición. La duración de este seguimiento se adaptará a la vida media de eliminación de la molécula.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lactancia

Como los AINES pasan a la leche materna, este medicamento no se recomienda para mujeres que amamantan.

Debido al potencial de reacciones adversas graves causadas por el ácido mefenámico en los lactantes, debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Fertilidad

Como todos los AINES, el uso de este medicamento puede alterar temporalmente la fertilidad femenina al afectar la ovulación; por lo tanto, no se recomienda para mujeres que deseen concebir un hijo. En mujeres que tengan dificultad para concebir o que se sometan a pruebas de fertilidad, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Advertir a los pacientes de la posible aparición de mareos, somnolencia, visión borrosa.

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

Indicado para adultos y adolescentes mayores o iguales a 18 años

Posología y forma de administración

Dosis

La aparición de reacciones adversas se puede minimizar usando la dosis más baja posible durante el tratamiento más breve necesario para aliviar los síntomas. La dosificación debe dividirse en 3 dosis.

Tratamiento del dolor: 250 a 500 mg por dosis, 3 veces al día, es decir 750 mg a 1500 mg por día.

La dosis debe reducirse en los ancianos.

Tratamiento de la dismenorrea: 500 mg, 3 veces al día, es decir, 1500 mg al día.

comenzando con el inicio del sangrado y asociado síntomas. Los estudios clínicos indican que se puede iniciar un tratamiento eficaz con el inicio de la menstruación y no debería ser necesario por más de 2 a 3 días.

Modo de administración

Vía oral.

INTERACCIONES

La administración simultánea de ácido mefenámico con los siguientes productos requiere un control riguroso del estado clínico y biológico del paciente:

Combinaciones contraindicadas

+mifamurtida

A dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos, riesgo de menor eficacia de la mifamurtida.

Combinaciones no recomendadas

+Otros antiinflamatorios no esteroideos

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con otros antiinflamatorios no esteroideos: mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.

+Ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias (≥ 1 g por dosis y/o ≥ 3 g por día), y a dosis analgésicas o antipiréticas (≥ 500 mg por dosis y/o < 3 g por día)

Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.

+Anticoagulantes orales

Aumento del riesgo de sangrado por anticoagulantes orales (agresión de la mucosa gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroideos).

Los AINES pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

Si la asociación no puede evitarse, realizar estrecha vigilancia clínica e incluso biológica.

+ Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y afines (a dosis curativas y/o en ancianos)

Aumento del riesgo de sangrado (agresión de la mucosa gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroideos).

Si la asociación no se puede evitar, estrecha vigilancia clínica. No exceda de unos pocos días de tratamiento con AINES.

+ Litio

Aumento de la litemia que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal de litio).

Si no se puede evitar la combinación, vigilar de cerca la litemia y adaptar la dosis de litio durante la combinación y después de suspender el antiinflamatorio no esteroideo.

+ Metotrexato, utilizado en dosis superiores a 20 mg por semana

Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal de metotrexato por los fármacos antiinflamatorios).

+ Nicorandil

Mayor riesgo de úlceras digestivas y sangrado.

+ Pemetrexed en pacientes con función renal de baja a moderada (aclaramiento de creatinina entre 45 ml/min y 80 ml/min)

Riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución del aclaramiento renal por los AINE).

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

+ Ciclosporina, tacrolimus

Riesgo de adición de efectos nefrotóxicos, especialmente en ancianos. Vigilar la función renal al inicio del tratamiento con AINE.

+ cobimetinib

Mayor riesgo de sangrado. Seguimiento clínico.

+ Diuréticos

Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ancianos, deshidratados, diuréticos, con función renal alterada) por reducción del filtrado glomerular secundaria a reducción de la síntesis de prostaglandinas renales. Estos efectos suelen ser reversibles. Además, reducción del efecto antihipertensivo.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al inicio del tratamiento y regularmente durante la combinación.

+ inhibidores de la ECA

Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ancianos, deshidratados, diuréticos, con función renal alterada), por disminución del filtrado glomerular secundaria a disminución

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la síntesis de prostaglandinas renales. Estos efectos suelen ser reversibles. Además, reducción del efecto antihipertensivo.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al inicio del tratamiento y regularmente durante la combinación.

+ Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ancianos, deshidratación, tratamiento combinado con diuréticos, alteración de la función renal), por disminución del filtrado glomerular secundario a disminución de la síntesis de prostaglandinas renales. Estos efectos suelen ser reversibles. Además, reducción del efecto antihipertensivo.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al inicio del tratamiento y regularmente durante la combinación.

+ Metotrexato, usado a dosis bajas (menores o iguales a 20 mg por semana)

Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal de metotrexato por los fármacos antiinflamatorios).

Control semanal del hemograma durante las primeras semanas de la asociación.

Mayor vigilancia en caso de deterioro (incluso leve) de la función renal, así como en ancianos.

+ Pemetrexed en pacientes con función renal normal

Riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución del aclaramiento renal por los AINES).

Vigilancia biológica de la función renal.

+ Tenofovir disoproxil

Riesgo de aumento de la nefrotoxicidad de tenofovir, especialmente con dosis altas del antiinflamatorio o en presencia de factores de riesgo de insuficiencia renal.

En caso de combinación, vigilar la función renal.

Asociaciones a tener en cuenta

+ Ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes (desde 50 mg hasta 375 mg en 1 o más tomas)

Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.

El ácido mefenámico interfiere en el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, por lo que puede interferir en la acción profiláctica de la aspirina en el tratamiento de patologías cardiovasculares.

+ Glucocorticoides (excepto hidrocortisona)

Aumento del riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinal.

+ Agentes antiplaquetarios

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

+ Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y afines (en dosis preventivas)

Mayor riesgo de sangrado.

+ Betabloqueantes (excepto esmolol) (incluidos los colirios)

Reducción del efecto antihipertensivo (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por los antiinflamatorios no esteroideos).

+ Deferasirox

Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.

+ Otros agentes hiperpotasémicos (aceclofenaco, ácido mefenámico, ácido niflúmico, ácido tiaprofénico, alminoprofeno, amilorida, azilsartán, benazepril, candesartán cilexetilo, canrenoato de potasio, captopril, celecoxib, ciclosporina, cilazapril, dalteparina sódica,

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

danaparoid sódico, desirudina, dexketoprofeno trometamol, diclofenaco, drospirenona, enalapril, enoxaparina, eplerenona, eprosartán, etodolaco, etorecoxib, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, fondaparinux, fosinopril, heparina cálcica, heparina sódica, heparina sódica/yoduro de sodio, ibuprofeno, imidapril, indometacina, irbesartán, cetoprofeno, lepirudina, lisinopril, losartán, meloxicam, moexipril, morniflumato, nabumetona, nadroparina cálcica, naproxeno, nimesulida, olmesartán, parecoxib, perindopril, terc-butilamina, fenilbutazona, piroxicam, piroxicam-betadex, potasio, quinapril, ramipril, reviparina, rofecoxib, espirapril, espironolactona, sulindac, tacrolimus, telmisartán, tenoxicam, tinzaparina, trandolapril, triamtereno, trimetoprima, valdecoxib, valsartán, zofenopril)

Riesgo de aumento de la hiperpotasemia, potencialmente letal.

Riesgo relacionado con la hiperpotasemia:

Ciertos fármacos o clases terapéuticas pueden promover la aparición de hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos hiperpotasémicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus, trimetoprima.

La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Este riesgo es particularmente alto con los diuréticos ahorradores de potasio, especialmente cuando se combinan entre sí o con sales de potasio, mientras que la combinación de un inhibidor de la ECA y un AINE, por ejemplo, tiene un riesgo menor tan pronto como se implementan las precauciones recomendadas.

Para conocer los riesgos y los niveles de limitación específicos de los fármacos hiperpotasémicos, es recomendable consultar las interacciones específicas de cada sustancia.

+ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Aumento del riesgo hemorrágico.

+ Hipoglucemiantes

Se han informado alteraciones en los efectos de los agentes hipoglucemiantes en presencia de AINE. Por tanto, el ácido mefenámico debe administrarse con precaución en pacientes tratados con hipoglucemiantes.

+ Fármacos mixtos adrenérgicos-serotoninérgicos

Mayor riesgo de sangrado.

REACCIONES ADVERSAS

- **Sistema Cardiovascular:** Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, taquicardia, arritmia, síncope.
- **Sistema digestivo:** Sequedad en boca, esofagitis, gastritis, dispepsia, úlceras gástricas, hemorragia gastrointestinal, perforaciones gastrointestinales, exacerbación de rectocolitis o enfermedad de Crohn.
- **Trastornos hepatobiliares:** hepatitis, ictericia, hepatotoxicidad, aumento de las transaminasas.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Sistema hemático y linfático:** equimosis, eosinofilia, leucopenia, purpura, hipoplasia de la medula ósea, pancitopenia, inhibición de la agregación plaquetaria.
- **Metabólico y nutricional:** cambios de peso, anorexia, retención de agua y sodio, hiperglicemia.
- **Sistema nervioso:** Ansiedad, astenia, confusión, depresión, anomalías del sueño, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesias, temblores, vértigo.
- **Sistema respiratorio:** Asma, disnea
- **Piel y anexos:** reacciones ampollas; síndrome de Lyell; síndrome de Stevens-Johnson; dermatitis exfoliativa, Eritema multiforme; complicaciones infecciosas graves de la piel y los tejidos blandos durante la varicela, urticaria, empeoramiento de la urticaria crónica, fotosensibilidad, prurito, purpura, erupción, hiperhidrosis, alopecia.
- **Ojos:** visión borrosa, irritación ocular, conjuntivitis.
- **Sistema urogenital:** Cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal.
- **Sistema inmunológico:** Reacción anafiláctica, edema laríngeo.

CONDICIÓN DE VENTA:

Venta con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA: 5.2.0.0.N10

3.1.13.5 RIFAMPICINA

Expediente : 30168
Radicado : 20181191854
Fecha : 19/09/2018
Interesado : COLMED LTDA / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:

Cada capsula contiene 300 mg rifampicina

Forma farmacéutica: cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

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

COMPOSICIÓN: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Rifampicina.

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula dura.

INDICACIONES:

- **Tuberculosis en todas sus formas**
 - Tratamiento de politerapia:
 - Tuberculosis pulmonar de 1ra aparición o recaída,
 - Tuberculosis extrapulmonar: meningitis tuberculosa, urogenital, osteoarticular, ganglionar, serosa, digestiva, hepatoesplénica, cutánea, etc.
 - Quimioprofilaxis en terapia dual o monoterapia:
 - Sujetos con reacciones negativas a la tuberculina, en contacto con tuberculosis bacilar.
 - Pacientes inmunocomprometidos en presencia de contacto con tuberculosis bacilar o susceptibles de desarrollar tuberculosis.
- **Otras infecciones micobacterianas susceptibles**
 - En tratamiento de la lepra como parte de la politerapia.
- **Otras infecciones**
 - Leishmaniasis mucocutánea.
 - Brucelosis
 - Infecciones graves, tratadas en el hospital con gérmenes Gram + (estafilococos, enterococos) o con gérmenes Gram - sensibles.
- **Profilaxis de la Meningitis meningocócica:**
 - Para el tratamiento de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* para eliminar los meningococos de la nasofaringe. Se prestará especial atención a los primeros síntomas de una infección manifiesta ya que los gérmenes pueden transformarse rápidamente en resistentes.
 - Rifampicina no se debe utilizar para el tratamiento de meningitis meningocócica.
 - Uso recomendado en profilaxis en los siguientes casos:
 - Paciente después de recibir su tratamiento curativo y antes de su reintegración a la comunidad.
 - Sujetos que hayan estado expuestos a las secreciones orofaríngeas del paciente en los diez días anteriores a su hospitalización,
 - La decisión de tratar a todos los miembros de una comunidad, especialmente a los niños, debe tener en cuenta los riesgos de 'exposición'. Esta prescripción debe ser rigurosa para limitar los efectos secundarios de la rifampicina y la posibilidad

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de aparición de una cepa resistente (del 1 al 10% en determinados estudios tras tratamiento profiláctico).

- Se deben considerar las recomendaciones oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo, a las rifamicinas o a cualquier excipiente incluido en la fórmula.
- Un historial de hepatitis inducida por el fármaco y enfermedad hepática aguda independiente de su origen.
- Porfiria.
- Deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 25 ml/min)
- Uso concomitante con los principios activos que genera interacción (ver sección interacciones)
- Niños menores de 6 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Resistencia: En el proceso de tratamiento con rifampicina, es posible la aparición de bacterias resistentes, especialmente estafilococos. En consecuencia, debe buscarse tal adquisición de resistencias tras el fracaso del tratamiento para, en su caso, modificar la antibioterapia.

Para prevenir la aparición de bacterias resistentes, rifampicina se debe combinar siempre con otros antibióticos/quimioterapéuticos cuando se usan para el tratamiento de infecciones.

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluidas las cápsulas de rifampicina, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas y no están indicadas en infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando las cápsulas de rifampicina sean prescritas para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común sentirse mejor en forma temprana, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica sin saltarse dosis. La interrupción del curso completo de la terapia puede disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y aumentar la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con capsulas de rifampicina u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

No se recomienda la rifampicina para la terapia intermitente, el paciente debe ser advertido contra interrupción intencional o accidental del régimen de dosificación diario debido a reacciones raras de hipersensibilidad renal. Si se reanuda el tratamiento con rifampicina después de una pausa más o menos larga, se debe administrar una dosis progresiva. En tales casos, la función renal debe controlarse cuidadosamente.

Debido a la presencia de lactosa, los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras) no deben tomar este medicamento.

Se ha informado que la confiabilidad de los anticonceptivos orales puede verse afectada en algunos pacientes que son tratados por tuberculosis con rifampicina en combinación con al menos otro fármaco antituberculoso. En tal caso, puede ser necesario considerar medidas anticonceptivas alternativas.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha demostrado que la rifampicina produce disfunción hepática, existen casos de muertes asociadas en pacientes con enfermedad hepática o que reciben rifampicina concomitantemente con otros agentes hepatotóxicos. En caso de existir este riesgo, los beneficios del tratamiento deben sopesarse cuidadosamente contra el riesgo de daño hepático adicional. El control periódico de la función hepática es obligatorio.

Todos los pacientes tuberculosos deben tener unas medidas previas de tratamiento de la función hepática.

A los pacientes adultos tratados con rifampicina se les deben realizar mediciones basales de las enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, recuento sanguíneo completo y recuento plaquetario (o estimado).

Sólo se debe administrar rifampicina a pacientes con insuficiencia hepática en caso necesario, con precaución y bajo supervisión médica.

En estos pacientes se recomienda dosis más bajas de rifampicina y una monitorización cuidadosa de la función hepática, especialmente la alanina aminotransferasa sérica (ALT) y aspartato aminotransferasa sérica (AST), previa al tratamiento, semanalmente durante dos semanas, y posteriormente cada dos semanas durante las próximas seis semanas. Si se presentan signos o síntomas de lesión hepatocelular, se deberá suspender el tratamiento con rifampicina.

Rifampicina también se debe retirar si hay cambios clínicamente significativos en la función hepática. Se debe considerar la necesidad de otras formas de tratamiento antituberculoso y un régimen de dosificación diferente. Se debe acudir urgentemente a un especialista en el tratamiento de la tuberculosis. Si se vuelve a administrar rifampicina después de que la función hepática haya vuelto a la normalidad, se debe monitorizar diariamente.

En pacientes con insuficiencia hepática, edad avanzada, enfermos desnutridos y, posiblemente, niños menores de dos años de edad, se recomienda especial precaución al prescribir un régimen de tratamiento en los que se utiliza isoniazida simultáneamente con rifampicina.

Si no hay evidencia de enfermedad hepática previa y la función hepática es normal antes del tratamiento, las pruebas de la función hepática sólo se repetirán si aparece fiebre, vómitos, ictericia o deterioro del estado del paciente.

Durante el tratamiento se debe hacer seguimiento, como mínimo, una vez al mes y se debe preguntar al paciente específicamente acerca de síntomas asociados con reacciones adversas.

En algunos casos, durante los primeros días de tratamiento se puede producir hiperbilirrubinemia. Esto es resultado de un mecanismo competitivo a nivel celular entre la rifampicina y la bilirrubina en las vías excretoras hepáticas. Por ello, se debe recordar que un valor aislado que muestre una elevación moderada de los niveles de bilirrubina y/o transaminasas séricas no suele ser por sí solo motivo para suspender el tratamiento,

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pero, en cambio, la decisión de suspender el tratamiento se debe tomar tras considerar la evolución de los valores de las pruebas en análisis sucesivos, y teniendo en cuenta también la situación clínica del paciente.

La rifampicina y sus metabolitos pueden teñir la orina, las heces, la saliva, el esputo, el sudor y las lágrimas de color rojo anaranjado. Los lentes de contacto blandos pueden mancharse permanentemente. Las personas deben ser conscientes de estas posibilidades.

Rifampicina se debe retirar inmediatamente si se presentan reacciones graves de hipersensibilidad como trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, disnea y ataques asmáticos, shock o insuficiencia renal ya que son reacciones adversas que rifampicina puede provocar en casos excepcionales. Los pacientes que desarrollen estas reacciones no se deben tratar de nuevo con rifampicina.

Rifampicina se debe retirar si aparecen otros signos de hipersensibilidad, tales como fiebre o reacciones dérmicas. Por razones de seguridad, el tratamiento no se debe continuar o reanudar con rifampicina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Dado que la rifampicina atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la sangre del cordón umbilical, se necesitan más estudios para evaluar las consecuencias de la exposición durante el embarazo.

En consecuencia, el uso de rifampicina sólo debe considerarse durante el embarazo en ausencia de una alternativa terapéutica.

Cuando se utiliza durante las últimas semanas del embarazo, se han descrito hemorragias maternas y neonatales precoces. Se propone un tratamiento preventivo en la madre y el niño al nacer con Vitamina K1.

Lactancia materna

La rifampicina pasa a la leche materna. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

Tuberculosis

Dosis de tratamiento

Adulto: 8 a 12 mg/kg/d preferiblemente entre comidas en una sola toma diaria. 600 mg (dos Cápsulas de 300 mg).

Niños a partir de 6 años: 15 (10-20) mg/kg/día, en una sola toma, sin superar la dosis de 600 mg/día.

Las dosis más altas se recomiendan para el tratamiento de formas graves de la enfermedad.

Es posible que sea necesario ajustar estas dosis teniendo en cuenta los factores que pueden influir en la farmacocinética de los medicamentos (estado nutricional, madurez de las enzimas, etc.).

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El régimen habitual recomendado para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar no complicada, con bacilos sensibles, es una triple terapia inicial: rifampicina, pirazinamida, isoniazida durante 2 meses.

Esto puede ser reemplazado por una terapia cuádruple inicial que incluye etambutol en caso de recaída, sospecha de resistencia o antecedentes de tuberculosis.

A este tratamiento inicial le sigue una fase de consolidación de 4 meses combinando rifampicina e isoniazida (duración total del tratamiento: 6 meses).

Si el paciente no recibió pirazinamida en la fase inicial, se debe continuar la fase de consolidación durante 7 meses (duración total del tratamiento: 9 meses).

Durante la fase de consolidación (a partir del 3er mes), la combinación de rifampicina + isoniazida se puede prescribir de forma intermitente 2 o 3 veces por semana. Esta forma de administración se enmarca principalmente en el marco de tratamientos supervisados y requiere un aumento de la dosis unitaria de isoniazida.

En quimioprofilaxis

La dosificación es la misma que en caso de tuberculosis comprobada. La duración del tratamiento suele ser de 6 a 12 meses.

Lepra

Para el tratamiento de la lepra, las dosis recomendadas por la OMS son:

Formas multibacilares (LL, BL, BB)

Adulto

Rifampicina: 600 mg una vez al mes, bajo supervisión

+ Dapsona: 100 mg diarios, autoadministrado

+ Clofazimina: 300 mg una vez al mes, bajo supervisión, y 50 mg al día, autoadministrado.

Niño

Rifampicina: 10 mg/kg, una vez al mes

+ Dapsona: 1 - 2 mg/kg/d

+ Clofazimina: 200 mg una vez al mes + 50 mg en días alternos.

Duración del tratamiento: al menos 2 años.

Formas paucibacilares (TT, BT)

Adulto

Rifampicina: 600 mg una vez al mes, bajo supervisión

+ Dapsona: 100 mg (1 - 2 mg/kg) una vez al día.

Niño

Rifampicina: 10 mg/kg, una vez al mes

+ Dapsona: 1 - 2 mg/kg/d.

Duración del tratamiento: 6 meses.

Brucelosis

En asociación:

Rifampicina: 900 mg una vez al día por la mañana con el estómago vacío.

Doxiciclina: 200 mg una vez al día, con la cena.

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la brucelosis aguda la duración del tratamiento es de 45 días.

Infecciones graves con gérmenes Gram + y -

Tras eliminar cualquier tuberculosis, se administrará rifampicina, siempre en combinación con otro antibiótico activo, en función de los resultados del antibiograma, en la siguiente posología:

Adultos: 20 a 30 mg/kg/días repartidos en 2 tomas, para tomar sin comidas.

Niños a partir de 6 años: misma dosis que los adultos.

Profilaxis de la meningitis meningocócica

La rifampicina se administrará durante 48 horas en la siguiente dosis:

Adulto: 600 mg cada 12 horas.

Niño a partir de 6 años: 10 mg/kg cada 12 horas.

Insuficiencia hepática preexistente

La dosis debe reducirse (por ejemplo, para la tuberculosis, 5 mg/kg/día en 1 dosis sin exceder los 900 mg/día). Podemos utilizar la dosificación de rifampicinemia.

Insuficiencia renal

A dosis elevadas en infecciones graves por gérmenes Gram+ o Gram-, el grado de insuficiencia renal puede hacer necesario espaciar las dosis:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 60 y 30 ml/min): comprobar la rifampicinemia al 2º o 3º día de tratamiento para posiblemente espaciar las tomas.

- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min): es fundamental espaciar las dosis.

En los días de diálisis, la posología a utilizar será la recomendada para sujetos sin insuficiencia renal.

Modo de administración

Vía oral

La forma de cápsula está reservada para adultos y niños a partir de 6 años.

Para asegurar una absorción óptima, las cápsulas de rifampicina deben tomarse preferiblemente con el estómago vacío, al menos media hora antes de una comida.

INTERACCIONES

Antiinfecciosos e INR

Se han informado numerosos casos de aumento de la actividad antagonista de la vitamina K en pacientes que reciben antibióticos. Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina con otros antibióticos que pueden causar coagulopatía dependiente de la vitamina K, como la cefazolina (u otras cefalosporinas de cadena lateral de N-metiltiotetrazol), ya que puede causar alteraciones graves de la coagulación que pueden ser fatales (especialmente a dosis altas). En caso de coadministración, se recomienda reforzar el seguimiento del INR.

Inducción de enzimas

La rifampicina es un potente inductor de enzimas metabólicas, incluidos los citocromos P450 (CYP450) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4, UDP-glucuronosiltransferasas

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(UGT). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que también induce transportadores como la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP2, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2). Muchos fármacos son sustratos de al menos una o más enzimas y/o estos transportadores. Al iniciar o suspender la administración de estos fármacos, puede ser necesario un ajuste de la posología de estos tratamientos para mantener concentraciones sanguíneas óptimas, sabiendo que el efecto inductor alcanza un nivel máximo en aproximadamente 15 días y persiste de 1 a 2 semanas después de la suspensión. de rifampicina.

Combinaciones contraindicadas

Bictegravir

Disminución muy significativa de las concentraciones de bictegravir, con riesgo de pérdida de eficacia.

Cobicistat

Riesgo de reducción de la eficacia de cobicistat debido al aumento del metabolismo por rifampicina.

Dasabuvir

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de dasabuvir por rifampicina.

Delamanida

Disminución de las concentraciones plasmáticas de delamanid al aumentar su metabolismo hepático por rifampicina.

Grazoprevir + Elbasvir

Riesgo de reducción de las concentraciones de grazoprevir y elbasvir por rifampicina, con posible impacto en la eficacia.

Inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la proteasa, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Para la combinación (saquinavir + ritonavir): riesgo de toxicidad hepatocelular grave.

Pendiente de datos adicionales con inhibidores de la proteasa "potenciados".

isavuconazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas de isavuconazol al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Ledipasvir

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de ledipasvir debido al aumento del metabolismo hepático por la rifampicina.

lurasidona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de lurasidona al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

midostaurina

Disminución de las concentraciones de midostaurina por rifampicina.

Ombitasvir + Paritaprevir

Disminución de las concentraciones plasmáticas de la terapia dual al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Praziquantel

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, por aumento del metabolismo hepático de praziquantel por rifampicina.

rilpivirina

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Sofosbuvir

Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir por reducción de su absorción intestinal por parte del inductor.

Velpatasvir

Disminución de las concentraciones plasmáticas de velpatasvir por rifampicina, con posible impacto en la eficacia.

Voriconazol

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol con riesgo de pérdida de eficacia, debido al aumento de su metabolismo hepático por la rifampicina.

Combinaciones no recomendadas

abiraterona

Disminución notable de las concentraciones plasmáticas de abiraterona, con riesgo de reducción de la eficacia.

apixabán

Disminución de las concentraciones plasmáticas de apixabán por rifampicina, con riesgo de reducción del efecto terapéutico.

apremilast

Disminución de las concentraciones plasmáticas de apremilast al disminuir su metabolismo por la rifampicina.

aprepitant

Disminución muy significativa de las concentraciones de aprepitant.

Atorvastatina

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

atovuona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de atovuona por rifampicina.

bedaquilina

Disminución de las concentraciones plasmáticas de bedaquilina al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

bosentan

Riesgo de reducción, significativa para la rifampicina, de las concentraciones plasmáticas de bosentan.

cannabidiol

Disminución de las concentraciones plasmáticas de cannabidiol con riesgo de pérdida de eficacia.

ciclofosfamida

Riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de ciclofosfamida por rifampicina, y por tanto de su toxicidad.

Ciproterona (en su uso como anticonceptivo hormonal)

Riesgo de reducción de la eficacia de la ciproterona.

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Utilizar preferentemente otro método anticonceptivo, en particular de tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo siguiente.

dabigatrán

Disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, con riesgo de reducción del efecto terapéutico.

darolutamida

Disminución de las concentraciones plasmáticas de dalorutamida con riesgo de pérdida de eficacia

docetaxel

Disminución de las concentraciones del citotóxico al aumentar su metabolismo por la rifampicina, con riesgo de reducción de la eficacia.

Dolutegravir (si es resistente a la clase de inhibidores de la integrasa)

Disminución de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir al aumentar su metabolismo por rifampicina.

dronedarona

Disminución significativa de las concentraciones de dronedarona al aumentar su metabolismo, sin modificación significativa del metabolito activo.

Estrógenos-progestágenos anticonceptivos

Disminución de la eficacia anticonceptiva, al aumentar el metabolismo hepático del anticonceptivo hormonal por rifampicina.

Use un método de barrera adicional (preservativo) mientras dure la combinación y un ciclo después de suspender la rifampicina.

etopósido

Disminución de las concentraciones plasmáticas de etopósido por rifampicina.

Si la combinación resulta necesaria, seguimiento clínico y posible adaptación de la dosis de etopósido durante la combinación, y 1 a 2 semanas después de suspender la rifampicina.

fentanilo

Disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Prefiere otro opioide.

fluconazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de fluconazol debido al aumento del metabolismo por rifampicina.

vidriodegib

Disminución significativa de las concentraciones de glasdegib al aumentar su metabolismo, con riesgo de ineficacia.

idelalisib

Disminución de las concentraciones plasmáticas de idelalisib debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa (dutasterida, finasterida)

Disminución de las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la 5-alfa reductasa por rifampicina.

Si la asociación no se puede evitar, estrecha vigilancia clínica.

Inhibidores de la tirosina cinasa metabolizados

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del inhibidor de la tirosina cinasa, al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

irinotecán

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Probable disminución de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecán, con riesgo de fracaso del tratamiento citotóxico.

itraconazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas de itraconazol, con riesgo de pérdida de eficacia, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

ivacaftor

Disminución significativa de las concentraciones de ivacaftor, con riesgo de pérdida de eficacia.

ketoconazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de los dos antiinfecciosos (inducción enzimática por rifampicina y reducción de la absorción intestinal por el antifúngico azol).

Macitentan

Disminución de las concentraciones plasmáticas de macitentan debido al aumento del metabolismo por rifampicina

mianserina

Riesgo de ineficacia de la mianserina.

midazolam

Riesgo de ausencia de efecto del midazolam, con reducción muy significativa de sus concentraciones plasmáticas, al aumentar su metabolismo hepático.

Naloxegol

Disminución de las concentraciones de naloxegol por rifampicina.

nevirapina

Disminución de las concentraciones plasmáticas de nevirapina al aumentar su metabolismo hepático por rifampicina.

nimodipino

Disminución de las concentraciones plasmáticas de nimodipina al aumentar su metabolismo hepático.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis del antagonista del calcio durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Olaparib

Disminución, posiblemente muy significativa, de las concentraciones plasmáticas de olaparib al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

oxicodona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de oxicodona al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

Posible adaptación de la dosis de oxicodona.

ozanimod

Disminución de las concentraciones de metabolitos activos de ozanimod en aproximadamente un 60 %.

paclitaxel

Disminución de las concentraciones del citotóxico al aumentar su metabolismo por la rifampicina, con riesgo de reducción de la eficacia.

posaconazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de los dos antiinfecciosos (inducción enzimática por rifampicina y reducción de la absorción intestinal por el antifúngico azol).

Anticonceptivos de progestágenos

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Disminución de la eficacia anticonceptiva del anticonceptivo hormonal, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Utilizar preferentemente otro método anticonceptivo, en particular de tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo siguiente.

quetiapina

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas de quetiapina por aumento del metabolismo hepático por rifampicina, con riesgo de ineficacia.

Quinina

Riesgo de pérdida de eficacia de la quinina por aumento de su metabolismo hepático por el inductor.

raltegravir

Disminución de las concentraciones de raltegravir por rifampicina.

Si no se puede evitar la combinación, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir.

ranolazina

Disminución muy significativa de las concentraciones de ranolazina.

Regorafenib

Disminución de las concentraciones plasmáticas de regorafenib debido al aumento del metabolismo por rifampicina

rivaroxabán

Disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, con riesgo de reducción del efecto terapéutico.

rugido

Disminución muy significativa de las concentraciones de rolapitant con riesgo de pérdida de eficacia.

sertralina

Riesgo de ineficacia del tratamiento antidepresivo.

simvastatina

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas de simvastatina, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

telitromicina

Disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas de telitromicina, con riesgo de fracaso del tratamiento antiinfeccioso, por aumento del metabolismo hepático de telitromicina por rifampicina.

tenofovir alafenamida

Disminución de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida debido a la disminución de la absorción por parte de la rifampicina.

Si no se puede evitar la combinación, control clínico durante la combinación y 1 a 2 semanas después de suspender la rifampicina.

Ticagrelor

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de ticagrelor debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina, con riesgo de reducción del efecto terapéutico.

ulipristal

Riesgo de reducción del efecto del ulipristal, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Prefiere una alternativa terapéutica con poco o ningún metabolismo.

Vemurafenib

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Riesgo de disminución de las concentraciones de vemurafenib, con reducción de la eficacia.

Venetoclax

Disminución significativa de las concentraciones de venetoclax, con riesgo de pérdida de eficacia.

Alcaloides citotóxicos de la vinca

Disminución de las concentraciones plasmáticas del alcaloide de la vinca por rifampicina, con posibles repercusiones en la eficacia.

vismodegib

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de vismodegib debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina.

Zidovudina

Reducción a la mitad de las concentraciones de zidovudina al aumentar su metabolismo por rifampicina.

Si la combinación resulta necesaria, refuerzo del seguimiento clínico y biológico.

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

afatinib

Disminución de las concentraciones plasmáticas de afatinib al aumentar su metabolismo por rifampicina. Seguimiento clínico durante la combinación y 1 a 2 semanas después de su suspensión.

Albendazol

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de albendazol y su metabolito activo por rifampicina, con riesgo de reducción de la eficacia.

Seguimiento clínico de la respuesta terapéutica y posible ajuste de la dosis de albendazol durante el tratamiento con el inductor enzimático y tras su suspensión.

Andrógenos

Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas del andrógeno y consecuentemente de su eficacia, al aumentar su metabolismo hepático por el inductor.

Seguimiento clínico y biológico durante la combinación y 1 a 2 semanas después de suspender el inductor.

Antagonistas de los canales de calcio (excepto nimodipina, ver combinación no recomendada)

Disminución de las concentraciones plasmáticas del antagonista del calcio al aumentar su metabolismo hepático.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis del antagonista del calcio durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Antiarrítmicos clase IA

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del antiarrítmico (aceleración de su metabolismo hepático).

Monitoreo clínico, ECG y posiblemente la concentración plasmática del antiarrítmico. Si es necesario, adaptar la posología del antiarrítmico durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión (riesgo de sobredosis de antiarrítmico).

Antagonistas de la vitamina K

Disminución del efecto antagonista de la vitamina K al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Monitorización más frecuente del INR. Posible adaptación de la posología del antagonista de la vitamina K durante el tratamiento con rifampicina y 8 días después de su suspensión.

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aripiprazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas de aripiprazol.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis de aripiprazol durante la combinación y 1 a 2 semanas después de suspender la rifampicina.

bazedoxifeno

Disminución de las concentraciones plasmáticas de bazedoxifeno por rifampicina.

Seguimiento de cualquier signo sugestivo de pérdida de eficacia (sangrado).

bupiriona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de bupiriona al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis de bupiriona durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Carbamazepina

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de la carbamazepina al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico, control de concentraciones plasmáticas y ajuste de dosis de carbamazepina durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

carvedilol

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de carvedilol, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico periódico y ajuste de dosis de carvedilol durante el tratamiento con rifampicina. Cuando se suspende la rifampicina, existe el riesgo de un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de carvedilol, lo que requiere una reducción de la dosis y una estrecha vigilancia clínica.

Caspofungina

Disminución de las concentraciones plasmáticas de caspofungina.

En caso de tratamiento con un inductor, mantener la dosis en 70 mg al día a partir del 2º día.

claritromicina

Disminución de las concentraciones plasmáticas y riesgo de reducción de la eficacia de la claritromicina, particularmente en pacientes con VIH, debido al aumento del metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico y biológico periódico.

clozapina

Riesgo de ineficacia del tratamiento antipsicótico (disminución de las concentraciones plasmáticas de clozapina por aumento de su metabolismo hepático).

Seguimiento clínico y posible aumento de la dosis de clozapina durante el tratamiento con rifampicina.

Ciproterona (en sus indicaciones como antiandrógeno)

Riesgo de reducción de la eficacia de la ciproterona.

Seguimiento clínico y posible adaptación de la posología de ciproterona durante la combinación y tras su suspensión.

deferasirox

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de deferasirox.

Controle la ferritina sérica durante y después del tratamiento con rifampicina. Si es necesario, ajuste de la dosis de deferasirox.

Digoxina

Moderada disminución de las concentraciones de digoxina.

Acta No. 14 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Monitorización clínica y ECG.
disopiramida**

Riesgo de disminución de las concentraciones de disopiramida por rifampicina.

Monitoreo clínico y posiblemente ajuste de la dosis de disopiramida durante la combinación y 1 a 2 semanas después de suspender la rifampicina.

Dolutegravir (en ausencia de resistencia a la clase de inhibidores de la integrasa)

Disminución de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir al aumentar su metabolismo por el inductor.

Ajuste de dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día durante la combinación y una semana después de su suspensión.

Efavirenz

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de efavirenz debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina.

Seguimiento clínico y biológico periódico, especialmente al inicio de la combinación.

Glucocorticoides (excepto hidrocortisona)

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de los corticosteroides al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina; las consecuencias son especialmente importantes en los addisonianos tratados con hidrocortisona y en caso de trasplante.

Monitoreo clínico y biológico; ajuste de la dosis de corticosteroides durante el tratamiento con rifampicina y después de su suspensión.

haloperidol

Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas de haloperidol y de su eficacia terapéutica, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico y, en su caso, ajuste de dosis durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Hormonas tiroideas

Riesgo de hipotiroidismo clínico en pacientes hipotiroideos, debido al aumento del metabolismo de T3 y T4.

Vigilancia de las concentraciones séricas de T3 y T4 y ajuste, si fuera necesario, de la dosis de hormonas tiroideas durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

hidrocortisona

Riesgo de reducción de la eficacia de la hidrocortisona (aumento del metabolismo); las consecuencias son graves cuando se administra hidrocortisona como terapia sustitutiva o en caso de trasplante.

Monitoreo clínico y biológico; adaptación de la dosis de hidrocortisona durante la combinación y después de la suspensión del inductor enzimático.

Hidroxicloroquina

Riesgo de reducción del efecto terapéutico de la hidroxicloroquina, al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

Seguimiento clínico y posible adaptación de la posología de hidroxicloroquina durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

inmunosupresores

Disminución de las concentraciones sanguíneas y eficacia del inmunosupresor, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Aumento de la dosis del inmunosupresor bajo control de las concentraciones en sangre. Reducción de la dosis después de la interrupción de la rifampicina.

isoniazida

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aumento de la hepatotoxicidad de la isoniazida (aceleración de la formación de metabolitos tóxicos de la isoniazida).

Seguimiento clínico y biológico de esta asociación clásica. En caso de hepatitis, suspenda la isoniazida.

ivabradina

Riesgo de reducción de la eficacia de la ivabradina, al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

Seguimiento clínico y ajuste de dosis de ivabradina durante la combinación y tras la suspensión de rifampicina.

Levonorgestrel

Con levonorgestrel utilizado para la anticoncepción de emergencia, disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de levonorgestrel, con riesgo de ineficacia.

Si se ha tomado un fármaco inductor en las últimas 4 semanas, se debe considerar el uso de anticoncepción de emergencia no hormonal (DIU de cobre).

Si esto no es posible, duplicar la dosis de levonorgestrel es otra opción.

linezolid

Riesgo de reducción de la eficacia de linezolid al aumentar su metabolismo hepático por rifampicina.

Seguimiento clínico y posible aumento de dosis de linezolid durante el tratamiento con rifampicina.

Maraviroc

En ausencia de administración conjunta con un inhibidor potente de CYP3A4, el inductor disminuye las concentraciones de maraviroc.

La dosis de maraviroc debe aumentarse a 600 mg dos veces al día en esta situación.

Metadona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia, al aumentar su metabolismo hepático.

Aumente la frecuencia de las dosis de metadona (2 a 3 veces al día en lugar de una vez al día).

metronidazol

Disminución de las concentraciones plasmáticas de metronidazol al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis de metronidazol durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

mineralocorticoides

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de los corticosteroides al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina; las consecuencias son especialmente importantes en los addisonianos tratados con hidrocortisona y en caso de trasplante.

Monitoreo clínico y biológico; ajuste de la dosis de corticosteroides durante el tratamiento con rifampicina y después de su suspensión.

Montelukast

Riesgo de reducción de la eficacia de montelukast debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina.

Seguimiento clínico y posible adaptación de la posología del antiasmático durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Morfina

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de la morfina y su metabolito activo.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis de morfina durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

nintedanib

Disminución de las concentraciones plasmáticas de nintedanib debido a la disminución de la absorción por parte de la rifampicina.

Seguimiento clínico durante la asociación.

pioglitazona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de glitazona al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

Monitoreo clínico y biológico; ajuste de la dosis de glitazona durante el tratamiento con rifampicina y después de su suspensión.

Progestágenos no anticonceptivos, asociados o no a un estrógeno

Disminución de la eficacia de los progestágenos.

Seguimiento clínico y posible ajuste de la dosis del tratamiento hormonal durante la administración del inductor y tras su suspensión.

propafenona

Disminución de las concentraciones plasmáticas de propafenona, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Monitorización clínica y ECG. Si es necesario, ajuste de la dosis de propafenona durante la combinación y después de suspender la rifampicina.

terbinafina

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de la terbinafina, al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico. Si es necesario, ajuste de la dosis de terbinafina durante el tratamiento con rifampicina.

Teofilina (y, por extrapolación, aminofilina)

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de la teofilina (aumento del metabolismo por inducción enzimática).

Seguimiento clínico y si es necesario, de teofilinemia. Ajustar, si es necesario, la posología de teofilina durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

tiagabina

Disminución de las concentraciones plasmáticas de tiagabina al aumentar su metabolismo hepático.

Puede ser necesario un aumento de la dosis de tiagabina en caso de combinación con rifampicina.

Valproico (ácido) y, por extrapolación, Valpromida

Riesgo de aparición de ataques convulsivos, por aumento del metabolismo hepático del valproato por la rifampicina.

Seguimiento clínico y biológico, y posible ajuste de la dosis del anticonvulsivo durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión.

Vitamina D

Disminución de las concentraciones de vitamina D más marcada que en ausencia de tratamiento con rifampicina.

Dosificación de concentraciones de vitamina D y suplementación si es necesario.

Zolpidem

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de zolpidem debido al aumento del metabolismo hepático por rifampicina.

Seguimiento clínico. Posiblemente use otro hipnótico.

Zopiclona

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de la zopiclona al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Seguimiento clínico. Posiblemente use otro hipnótico.

Asociaciones a tener en cuenta

bortezomib

Disminución de las concentraciones del citotóxico al aumentar su metabolismo por la rifampicina, con riesgo de reducción de la eficacia.

Cabazitaxel

Disminución de las concentraciones del citotóxico al aumentar su metabolismo por la rifampicina, con riesgo de reducción de la eficacia.

exemestano

Riesgo de reducción de la eficacia de exemestano al aumentar su metabolismo hepático por rifampicina.

metformina

Disminución de las concentraciones de metformina por rifampicina.

metoprolol

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del β bloqueador (aumento de su metabolismo hepático).

perampanel

Reducción significativa (hasta dos tercios) de las concentraciones de perampanel.

propranolol

Disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del β bloqueador (aumento de su metabolismo hepático).

tamoxifeno

Riesgo de ineficacia del tamoxifeno al aumentar su metabolismo por la rifampicina.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones a la rifampicina que aparecen durante los tratamientos diarios o intermitentes. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y sistemas y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: 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 $< 1/1.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Raros: colitis pseudomembranosa

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: eosinofilia, leucopenia.

Frecuencia no conocida: trombocitopenia con o sin púrpura, generalmente asociada con tratamientos intermitentes. Esto es reversible si se suspende el tratamiento tan pronto como aparece la púrpura. Anemia hemolítica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: dolor de cabeza, mareos.

Otros: somnolencia, fatiga, ataxia, mareos, incapacidad para concentrarse, confusión mental,

En casos de púrpura, se debe interrumpir la administración de rifampicina, ya que se han notificado hemorragias cerebrales mortales cuando se continuó o se reanudó la administración.

Condiciones de los ojos

Frecuencia no conocida: tinción anormal de las lágrimas. La rifampicina puede manchar permanentemente las lentes de contacto.

Trastornos vasculares

Común: enrojecimiento

Frecuencia no conocida: choque

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: trastornos respiratorios y asmáticos, expectoración de color anormal.

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, meteorismo.

Raros: vómitos, diarrea.

Frecuencia no conocida: decoloración anormal de los dientes

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: hipertransaminasemia aislada excepcionalmente asociada a signos clínicos.

Frecuencia no conocida: se puede observar daño hepático como parte de una reacción de hipersensibilidad a la rifampicina, con mayor frecuencia durante el primer mes de tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente; prurito con o sin exantema, urticaria

Raros: reacciones de hipersensibilidad cutánea. Se han notificado algunos casos aislados de síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: síndrome de hipersensibilidad al fármaco con hipereosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) (ver sección 4.4), tinción anómala del sudor.

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Frecuencia no conocida: dolor de huesos.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal aguda generalmente debida a necrosis tubular renal reversible, cromaturia (coloración anormal de la orina). También se ha informado necrosis cortical.

En general se consideran reacciones de hipersensibilidad. Estas han ocurrido generalmente durante la terapia intermitente o cuando se reanuda el tratamiento después de la interrupción intencional o accidental de un régimen de dosificación diaria y fueron reversibles al suspender la rifampicina.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: Trastornos menstruales notificados en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso prolongado que contiene rifampicina.

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio

Raros: edema

Frecuencia indeterminada: episodios febriles (pirexia), escalofríos, síndrome gripal apareciendo con mayor frecuencia entre el 3^o y 6^o mes de tratamiento. La frecuencia del

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

síndrome varía, pero puede ocurrir en hasta el 50 por ciento de los pacientes que reciben tratamientos una vez por semana en dosis de 25 mg/kg o más

CONDICIÓN DE VENTA:

Venta con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA: 4.1.1.4.N10, 4.1.1.3.N10 ATC J04AB02

Siendo las 16:00 del día 6 de septiembre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 14 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16