



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 14

SESIÓN ORDINARIA

23 y 24 DE MAYO DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Lucia Ayala Rodriguez

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 10 de 2019 SEM
Acta No. 11 de 2019 SEM
Acta No. 13 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se está realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en la presente Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876
Radicado : 20191031682
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición: Cada cápsula contiene 14 mg de Memantina Clorhidrato y 28 mg de Donepezilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya estabilizados.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas. EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EUTEBROL DUO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descritos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal:

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Anestesia:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:

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

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:
Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:
Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:
Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:
Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:
Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:
Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:
Eczema.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema urogenital:
Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiente en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo in vitro. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio in vitro demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EUTEBROL DUO es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EUTEBROL DUO el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.4.2. Z-FULL MK GRANULADO

Expediente : 19956385
Radicado : 20181170770 / 20191035509
Fecha : 27/02/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada 100 g contiene 53.000 UI de Vitamina A, 1000 mg de Vitamina C, 25 mg de Mononitrato de Tiamina (B1), 25 mg de Riboflavina (B2), 370 mg de Nicotinamida, 15 mg de Piridoxina (B6), 70 mcg de Cianocobalamina (B12), 100 mg de Pantotenato de Calcio y 112.5 mg de Zinc.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones:

Deficiencia de vitaminas y minerales

Contraindicaciones:

No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar Zinc en pacientes con falla renal severa

Precauciones y advertencias:

Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, leas las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vitamina C en dosis altas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario y presentar dolor en la zona renal. Diarrea, cefaleas, náuseas, vómitos y gastralgias son síntomas raros que pueden aparecer por dosis elevadas. En algunos casos aislados después de la administración prolongada de 2 a 3 g por día, se puede producir escorbuto al retirar la medicación.

La administración de dosis altas de Zinc puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna.

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona con vitamina C puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

La Tiamina puede incrementar los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares pero su importancia clínica no es conocida.

Las siguientes sustancias pueden actuar como antagonistas de la Piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloramfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida o penicilamina. Los

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrógenos pueden incrementar las necesidades de Piridoxina y 5 mg de esta, puede revertir los efectos antiparkinsonianos de la Levodopa por lo cual no se recomienda su uso. La Piridoxina puede disminuir las concentraciones séricas del fenobarbital y de la fenitoína.

La Cianocobalamina puede interactuar con la mayoría de los antibióticos; la colchicina, el ácido para-aminosalicílico y la ingesta copiosa de alcohol por más de dos semanas, pueden producir un trastorno de malabsorción de la Cianocobalamina. El metotrexate y la pirimetamina alteran los niveles plasmáticos de la Cianocobalamina, pudiendo resultar en un falso positivo para la deficiencia de esta.

Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por el Zinc.

La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

Vía de administración: Oral. Aumentar la dosis y frecuencia, solo por recomendación médica.

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 4 a 8 años: Administrar 5 g al día.

Mayores de 8 años: Administrar 10 g al día.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000301 emitido mediante Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica. La propia argumentación del interesado sugiere que se debe comercializar como suplemento dietario, por ejemplo el interesado reivindica que su producto: “una estrategia más deseable es enfocarse en el potencial de optimizar la ingesta de nutrientes”, lo que claramente no es una indicación terapéutica sino una característica de un suplemento dietario.

Se le recuerda al interesado que en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008 establece los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerable de vitaminas, minerales y oligoelementos para suplementos dietarios.

**3.1.4.3. EZETIMIBA 10 mg + ROSUVASTATINA 10 mg + OMEGA 3 1g
EZETIMIBA 10 mg + ROSUVASTATINA 20 mg + OMEGA 3 1g**

Expediente : 20147515
Radicado : 20181134231 / 20181236017
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

- Cada cápsula blanda contiene 10 mg de Ezetimiba + 10 mg de Rosuvastatina + 1 g de Omega 3
- Cada cápsula blanda contiene 10 mg de Ezetimiba + 20 mg de Rosuvastatina + 1 g de Omega 3

Forma farmacéutica:

- Cada cápsula blanda con tecnología Unigel
- Cada cápsula blanda con tecnología Unigel

Indicaciones:

1. Tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:
 - pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
 - pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con Hipercolesterolemia homocigótica familiar.
3. Prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de síndrome coronario agudo estén o no previamente tratados con una estatina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a rosuvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo y lactancia.
- Niños menores de 16 años.
- Insuficiencia hepática leve a moderada
- Aumento inexplicable de aminotransferasas séricas, por tanto requiere evaluación hepática.
- Está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda su uso concomitante con fibratos por cuanto no se ha evaluado dicha asociación, ni con otros secuestrantes como la colestेरamina o colestipol, por cuanto puede disminuir su eficacia. Existe una posible asociación entre ácidos Omega 3 y recurrencias más frecuentes de fibrilación auricular o aleteo sintomático en pacientes con paroxismo o fibrilación auricular persistente, particularmente dentro de los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema)

Trastornos endocrinos: diabetes mellitus

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos, parestesia, polineuropatía, pérdida de memoria, neuropatía periférica, Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea; flatulencia, dispepsia; reflujo gastroesofágico, sequedad de boca; gastritis, pancreatitis, colecistitis, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares: aumento de las transaminasas hepáticas, ictericia, hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, exantema, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, artralgia, espasmos musculares, dolor en el cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura.

Trastornos renales y urinarios: hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, fatiga, dolor en el pecho, dolor, edema periférico, edema.

Exploraciones complementarias: niveles aumentados de ALT y/o AST, aumento de la CPK en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas: Disfunción sexual. Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Combinaciones no recomendadas

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. La combinación no es adecuada para el tratamiento en inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis correspondientes es posible cambiar a la combinación de dosis fijada la concentración adecuada.

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis y dar lugar a colelitiasis. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatías, incluida la rabdomiolisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

Otras interacciones

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC_{0-t} y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando la ezetimiba se coadministró con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los ácidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Ácidos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Ácidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Ácidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Se sugiere de una cápsula de la concentración dada, con o sin comida. La dosis máxima recomendada de Rosuvastatina es de 40mg/día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012066 emitido mediante Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica puesto que el interesado no allegó los estudios solicitados con la triple asociación en la concentración propuesta en la indicación solicitada.

**3.1.4.4. ETORICOXIB 60 mg + CODEINA 30 mg G-tab
ETORICOXIB 90 mg + CODEINA 30 mg G-tab
ETORICOXIB 120 mg + CODEINA 30 mg G-tab**

Expediente : 20148601
Radicado : 20181151026 / 20181247827
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Etoricoxib + 30 mg de Codeína
- Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Etoricoxib + 30 mg de Codeína
- Cada tableta recubierta contiene 120 mg de Etoricoxib + 30 mg de Codeína

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta recubierta
- Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento sintomático de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA).
- Tratamiento de la artritis gotosa aguda.
- Tratamiento del dolor agudo, incluido el relacionado con dismenorrea primaria y procedimientos dentales menores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico y depresión respiratoria.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
Pacientes con Íleo paralítico o en riesgo.

Diarrea asociada a colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas, ni en diarrea causada por intoxicación hasta que se haya eliminado el material tóxico del tracto gastrointestinal.

Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad cerebrovascular.

Disfunción hepática severa.

Pacientes cuya presión arterial es persistentemente superior a 140/90 mm Hg y que no se ha controlado adecuadamente.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Mujeres durante la lactancia.

En niños menores de 12 años.

En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultrarápidos de CYP2D6.

Precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.

Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática moderada.

Hiperlipidemia.

Diabetes.

Fumadores.

Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

La presión arterial alta debe controlarse antes de comenzar el tratamiento; durante dos semanas después del inicio del tratamiento y regularmente a partir de entonces.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe administrar con precaución en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), trastornos intestinales obstructivos o inflamatorios, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar (incluyendo pancreatitis aguda), hipotiroidismo, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Al igual que otros opiáceos, codeína, puede inhibir el peristaltismo empeorando el estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico. Por sus efectos en el sistema digestivo puede enmascarar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos.

La Codeína solo debe ser utilizada para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días.

Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

No consumir ningún otro medicamento durante el tiempo de tratamiento sin consultarlo con su médico tratante, debido al riesgo potencial de interacciones que pueden conllevar a la generación de reacciones adversas.

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado. Se estima que un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

Reacciones adversas:

Asociados a Etoricoxib

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante

*Clasificación de órganos del sistema:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: osteitis alveolar

Poco frecuentes: gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Raras: angioedema/reacciones anafilácticas /anafilactoides incluyendo shock

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: edema/retención de líquidos

Poco frecuentes: apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones

Raras: confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea

Poco frecuentes: disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos, vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones, arritmia

Poco frecuentes: fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: broncoespasmo

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: dolor abdominal

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal

Poco frecuentes: Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: ALT elevada, AST elevada

Raras: hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: equimosis

Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal

Poco frecuentes: dolor torácico

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado.

Raras: sodio disminuido en sangre.

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ($=1/10$), Frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($=1/1.000$ a $<1/100$), Raras ($=1/10.000$ a $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$).

Asociados a la Codeína

A continuación se incluye un listado de las reacciones adversas con codeína, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define como no conocida al no poder estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos psiquiátricos

No conocida: cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

No conocida: cefalea, somnolencia

Trastornos cardíacos:

No conocida: taquicardia, bradicardia y palpitaciones

Trastornos vasculares

No conocida: hipotensión

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

No conocida: estreñimiento, náusea, vómitos, sequedad de boca, pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: prurito

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: vértigo

Trastornos hepatobiliares

No conocida: espasmos biliares

Trastornos renales y urinarios

No conocida: retención urinaria.

Interacciones:

Con respecto a Etoricoxib

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas: Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP: Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo.

Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Con respecto a Codeína

Alcohol: Puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC de la codeína, incrementando la somnolencia. Evitar durante el tratamiento la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Depresores del SNC: La administración de Codeína junto con otros fármacos depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, antidepresivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) puede provocar depresión aditiva del SNC, por lo que deberá reducirse la dosis.

El uso de codeína junto con un agonista parcial (buprenorfina) o antagonista (naltrexona) pueden precipitar o retrasar los efectos de la codeína.

La administración simultánea de codeína y anticolinérgicos puede provocar íleo paralítico y/o retención urinaria.

La administración simultánea de codeína e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar los efectos de la codeína o los antidepresivos.

La administración simultánea de codeína e hidroxizina puede provocar aumento de la analgesia y sedación.

Algunas fenotiazinas aumentan la analgesia inducida por codeína, mientras que otras la disminuyen.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis. La dosis máxima diaria de codeína no debe superar 240 mg.

Artrosis: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día.

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante: 1 tableta de Etoricoxib 60 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo: 1 tableta de Etoricoxib 90 mg+ codeína 30 mg al día o 1 tableta de Etoricoxib 120 mg+ codeína 30 mg al día.

En las situaciones de dolor agudo, etoricoxib sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda: 1 tableta de Etoricoxib 120 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Dolor postoperatorio tras cirugía dental: 1 tableta de Etoricoxib 90 mg+ codeína 30 mg al día

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días.

ETORICOXIB

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:

- La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La dosis para artritis reumatoide y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un máximo de 3 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014880 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.4.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica puesto que el interesado no allega los estudios clínicos solicitados con la asociación, en la concentraciones e indicaciones solicitadas.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. DEFEROL CBG 14000 UI

Expediente : 20158854
Radicado : 20191031457
Fecha : 21/02/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 14000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de deficiencias de Vitamina D

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLCr menor a 30 mL/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías: como arritmia cardíaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente

Reacciones adversas:

Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Interacciones:

Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 cápsula blanda semanal o quincenal, según el requerimiento.

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 forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que soporte la posología propuesta para la indicación solicitada.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe precisar en la indicación o en la posología que el tratamiento es por tiempo limitado mientras se supera la deficiencia, por cuanto la administración de vitaminas no reemplaza una dieta adecuada.

3.1.5.2. TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO

Expediente : 20159151
Radicado : 20191035974
Fecha : 28/02/2019
Interesado : BCN Medical S.A.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

Menores de 18 años.

Lactancia.

Epilepsia no controlada con tratamiento.

En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol + Diclofenaco sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas.

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en Tramadol + Diclofenaco es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales.

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser discontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

También es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Tramadol + Diclofenaco

Con la administración a largo plazo de Tramadol + Diclofenaco la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

Advertencias:

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis, el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Tramadol + Diclofenaco sólo si hay razones de peso. Tramadol tiene potencial de dependencia. En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Tramadol + Diclofenaco no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de Tramadol + Diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Tramadol + Diclofenaco en pacientes con un historial de úlceras, en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada, estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. en estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco. Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Tramadol + Diclofenaco deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco, a los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Tramadol + Diclofenaco, debe suspenderse el tratamiento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente. Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Tramadol + Diclofenaco recurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). · el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central. Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar máquinas),

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común:	>1/10
Común:	>1/100, <1/10
No común:	>1/1000, <1/100
Raro:	>1/10 000, <1/1000
Muy raro:	<1/10 000
Desconocido:	no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos

No comunes: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia

Muy raros: disfunción cardiaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos tromboticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como nausea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática

Se le pide al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente. Se indicó a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de que se presentara dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos

Raros: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas bullosas como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

TRAMADOL + DICLOFENACO no deberá combinarse con inhibidores de la MAO.

- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.
- No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con TRAMADOL + DICLOFENACO
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO con otros medicamentos depresores del SNC incluyendo al alcohol puede potenciar los efectos en el SNC.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs, los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina
- El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
 - Clonus espontáneos
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada.

- En un número limitado de estudios, la aplicación preo postoperatoria del antiemético 5-HT3 antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con TRAMADOL + DICLOFENACO y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol.

También los AINE, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

- La administración concomitante de diferentes AINE puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico, Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y otros AINE.

- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.

- Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.

- En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.

- Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.

- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.
- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día. A menos que se prescriba de otra manera Tramadol+Diclofenaco debe ser administrado de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg clorhidrato de tramadol, 100 mg diclofenaco sódico diariamente). El intervalo entre dos dosis únicas debe ser por lo menos de 6 horas. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

Niños:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

Las cápsulas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

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 forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5.3. SAMYR

Expediente : 20159178
Radicado : 20191036312
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de ademetionine 1,4-butanedisulfonate equivalente a Ademetionina

Forma farmacéutica: Tableta gastro-resistente

Indicaciones:

Colestasis intrahepática secundaria a enfermedad hepática crónica (insuficiencia hepática, cirrosis, hepatitis, esteato-hepatitis), y Colestasis intrahepática del embarazo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formula.
- Pacientes con defectos genéticos que afecten el ciclo de la metionina y/o causen homocisteinuria y/o hiperhomocistinemia (por ejemplo deficiencia de metionina beta-sintasa, defecto en el metabolismo de Vitamina B12.

Precauciones y advertencias:

Se deben monitorizar los niveles de amonio en pacientes pre-cirróticos y cirróticos con hiperamonemia y que se encuentren en tratamiento con ademetionina oral.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencia de vitaminas potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar los niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes pueden experimentar mareo cuando se encuentran en tratamiento con ademetionina, por lo que se recomienda advertir al paciente que no maneje u opere maquinaria durante el tratamiento hasta estar seguros de que el tratamiento no afecta su capacidad de llevar a cabo tales actividades.

No se recomienda el empleo de ademetionina en pacientes con enfermedad bipolar. Ha habido reportes de pacientes que cambian de un estado depresivo a hipomanía o manía cuando están en tratamiento con ademetionina. Hay un solo reporte en la literatura de síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Aunque se postula una interacción potencial, se recomienda precaución al administrar ademetionina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

Interferencia con inmuno-ensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmuno-ensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos más de 2100 pacientes fueron expuestos a ademetionina. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con tratamiento de ademetionina fueron dolor de cabeza, diarrea y náusea.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los estudios clínicos usando ademetionina (n=2115) y de reportes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación Sistema Órgano. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) y muy raro ($<1/10000$).

MEdDRA-clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
	Común	Dolor abdominal diarrea,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes Gastro- Intestinales		nausea
	Poco Común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, desorden gastrointestinal, vómito
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Desordenes Generales	Poco Común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos **;
	Raro	Malestar
Desordenes del sistema inmune	Poco Común	Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, alteraciones en la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión) o en el pulso (taquicardia o bradicardia) **
Infecciones	Poco Común	Infecciones del tracto urinario
Desordenes	Poco	Artralgia, espasmos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de músculo esquelético y de tejido conectivo	Común	musculares
Desordenes del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco Común	Mareos parestesias, disgeusia**
Desordenes Psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco Común	Agitación, estado confuso
Desordenes respiratorios torácicos y mediastinales	Poco Común	Edema laríngeo**
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Prurito
	Poco Común	Hiperhidrosis, angioedema, ** reacciones alérgicas en la piel como por ejemplo (rash, prurito, urticaria eritema) **.
Desordenes Vasculares	Poco Común	Sofocos, hipotensión, flebitis.

** Reacciones adversas de notificaciones espontaneas que no han sido observadas en los ensayos clínicos, se han atribuido a frecuencias “poco comunes” debido a que el límite superior del 95% del intervalo de confianza la frecuencia estimada no es mayor a $3/x$; donde $x=2115$ (número total de individuos observados en ensayos clínicos)

Interacciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, aunque se ha postulado una potencial interacción, se recomienda precaución cuando se administre ademetionina de manera conjunta con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

- Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencias potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con Vitamina B12 y /o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

- Interferencia con inmunoensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmunoensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

- Precauciones en relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

Estudios de toxicología se realizaron tanto en dosis única como en dosis repetidas en múltiples modelos animales incluyendo ratón, rata, hámster y perros de ambos sexos por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetida indican que el riñón es el órgano diana en la rata y el hámster y en mucho menor medida en el perro. Posiblemente el testículo es un órgano diana adicional en la rata. No se observaron otros cambios significativos en los órganos corporales. Los estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas durante 104 semanas en toxicidad reproductiva y mutagenicidad, no demostraron ningún signo de efecto tóxico.

Vía de administración: Oral

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Para una mejor absorción de la ademetionina y un efecto terapéutico completo, se debe ingerir la tableta en ayunas.

Terapia Inicial: La dosis recomendada es de 10-25mg/kg/día. La dosis habitual de inicio es de 400-800 mg/día, la dosis no debe exceder de los 1600mg/día.

Terapia de mantenimiento: de 500 a 1600 mg/día

Poblaciones especiales:

- Ancianos:

Los estudios clínicos con ademetionina no incluyeron suficiente número de sujetos de edad de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes. Los informes de experiencia clínica no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser con precaución, iniciando con la dosis más baja, tomando en cuenta la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades y/o terapias farmacológicas concomitantes.

- Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de ademetionina en niños.

- Insuficiencia Hepática:

Los parámetros farmacocinéticos son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

- Insuficiencia Renal

Los datos clínicos en pacientes con daño renal son limitados. Se recomienda precaución cuando se administre ademetionina en este grupo de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no permite modificar el concepto del Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.5., por tanto el interesado debe allegar estudios clínicos fase III comparativos adicionales que evidencien la real utilidad del producto frente a otras opciones disponibles como el ácido ursodesoxicólico en las indicaciones propuestas.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. DROSPIRENONA TABLETAS RECUBIERTAS 4 mg

Expediente : 20151057

Radicado : 20181186103 / 20191031014

Fecha : 21/02/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cata tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

- Función tiroidea: En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de Tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.
- Intolerancia a la glucosa: Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante, los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- Depresión: Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo de este.
- Neoplasia hepática: Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- Suspender su administración en caso de embarazo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles.

Reacciones adversas:

Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis.

Interacciones:

Agonistas del Receptor de Progesterona: Alilestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etiniodiol, Etonogestrel, Propionato de Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de la Drospirenona consiste en la toma de 1 tableta diaria con el principio activo durante 24 días, seguida de 4 días de una tableta diaria compuesta por placebo. De preferencia deberá tomarse a la misma hora. Una vez se finalice el ciclo, se deberá continuar de la misma manera hasta que se desee la suspensión del tratamiento. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000302 emitido mediante Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.6.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cata tableta contiene 4 mg de drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo Hormonal Oral alternativo en mujeres con androgenismo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Incremento del 1.5 a 3 veces el riesgo de trombosis en comparación con otros progestágenos

- **Función tiroidea:** En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.

- **Intolerancia a la glucosa:** Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante, los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- **Depresión:** Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo de este.
- **Neoplasia hepática:** Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- **Suspender su administración en caso de embarazo.**
- **Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles.**

Reacciones adversas:

Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis.

Interacciones:

Agonistas del Receptor de Progesterona: Alilestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etiniodiol, Etonogestrel, Propionato de Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La pauta de administración de la Drospirenona consiste en la toma de 1 tableta diaria con el principio activo durante 24 días, seguida de 4 días de una tableta diaria compuesta por placebo. De preferencia deberá tomarse a la misma hora. Una vez se finalice el ciclo, se deberá continuar de la misma manera hasta que se desee la suspensión del tratamiento. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.11.0.N10

La Sala considera que la Información para prescribir debe presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustándose al presente concepto en las indicaciones, precauciones y advertencias.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2. DAPTOMIX PLUS ®

Expediente : 20159795
Radicado : 20191044757
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tubo por 20 g contiene 7.5% de Dapsona

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes mayores de 12 años.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

La presentación en gel de Dapsona al 7.5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de Dapsona tópica en gel al 7.5% durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplica por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de gel de Dapsona al 7.5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Lactancia: Aunque la absorción sistémica de dapsona posterior a su aplicación tópica en gel al 7.5% es mínima con respecto a su presentación oral, se sabe que la dapsona es excretada en la leche materna.
- Anticoncepción: Por el contenido de Dapsona (7.5%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento tópico, para el manejo de su cuadro clínico.
- Uso en niños: La seguridad de la Dapsona en gel al 7.5% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5%
- Deficiencia de la G6PD: Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), ya que son más susceptibles a presentar metahemoglobinemia inducida por medicamentos y hemólisis. La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Descontinuar Dapsona gel al 7.5% si se presentan síntomas y signos sugestivos de anemia hemolítica, como cianosis.
- Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes que se encuentran tomando Dapsona oral o medicamentos antimaláricos por riesgo potencial de reacciones hemolíticas.
- Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas descritas como más frecuentes están relacionadas con el sitio de aplicación del medicamento como eritema, exfoliación, xerosis y prurito. La incidencia de estos eventos descritos fue baja (<2%). Estas reacciones poco frecuentes no son dependientes de la dosis. No se ha observado toxicidad substancial en estudios toxicológicos en donde Dapsona gel tópico haya sido aplicado. No se observaron efectos en conejos tratados tópicamente por nueve meses.

Interacciones:

- El uso concomitante de Dapsona gel con trimetropin-sulfametoxazol (TMP-SMX) puede aumentar la concentración máxima en plasma y exposición sistémica de Dapsona (entre un 39 y 45%) y sus metabolitos N-acetil dapsona y dapsona hidroxilamina, aumentando el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- La aplicación tópica de dapsona gel posterior al uso de Peróxido de Benzoilo en pacientes con acné vulgar puede resultar en una coloración amarilla o naranja de la piel y vello facial.
- El uso concomitante de dapsona gel con medicamentos que inducen a metahemoglobinemia como sulfonamidas, acetaminofén, tintes de anilina, benzocaína, cloroquina, dapsona, naftalina, nitratos y nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato, fenobarbital, fenitoína, primaquina y quininas puede aumentar el riesgo de metahemoglobinemia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Dapsona en gel al 7.5% carece de interacciones mayores que contraindiquen su uso en forma concomitante.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

- Para uso dermatológico (tópico) únicamente.
- Para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes $\geq$ de 12 años, después de lavar y secar la piel, se debe administrar una cantidad del tamaño de una alverja de Dapsona gel al 7.5% en toda la cara y esparcir una fina capa una vez al día; el gel debe ser aplicado sobre la piel de forma suave y completa. De ser necesario, se podrá aplicar una delgada capa sobre las lesiones una vez al día.
- No usar de forma oral, oftálmica o intravaginal. Evitar su uso en la piel lesionada.
- En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante agua.
- Lavar las manos posterior a la aplicación de Dapsona gel al 7.5%

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 20191044757 del 12 de marzo de 2019

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios que establezcan las ventajas terapéuticas de la concentración 7.5% con respecto a la concentración de 5.0% que se encuentra en Normas Farmacológicas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, el aumento de la concentración puede incrementar los riesgos de metahemoglobinemia, efectos hematológicos, hemólisis, neuropatías periféricas (debilidad muscular motora) y reacciones serias en piel, lo cual no aparece en la información presentada.

3.1.6.3. SYNKALOR ®

Expediente : 20159797

Radicado : 20191044769

Fecha : 12/03/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 9.7 mg de Paroxetina mesilato, equivalente a 7.5 mg de Paroxetina base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

Precauciones y advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.
- Synkalar no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalar, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalar. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalar (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalar, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalar no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. Synkalar no debe ser usado durante la lactancia.

- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Efectos sobre el estadio de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synklor (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synklor afecte el estado de conciencia de las usuarias.
- Epilepsia y convulsiones: Synklor no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synklor (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synklor, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synklor, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
- Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synklor en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
- Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synklor y alcohol.
- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synklor e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.

- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synklor (> 12.5 mg/día). Synklor debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes ($>1/10$): Náuseas
- Comunes ($> 1/100 - < 1/10$): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequeidad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes ($>1/100$ - $< 1/10$): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalar con estos medicamentos.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalar, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalar, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etario:

Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

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
- Información para Prescribir allegado mediante radicado 20191044769

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para soportar la indicación solicitada se deben allegar estudios clínicos comparativos con terapia de reemplazo hormonal. Puesto que lo allegado corresponde a estudios clínicos comparados con placebo, la Sala solicita informe si un criterio de inclusión para estos estudios fue la selección de pacientes en quienes la terapia de reemplazo hormonal estaba contraindicada o no tolerada.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6.4. SLINDA

Expediente : 20142146
Radicado : 20181048753 / 20181150090 / 20191047940
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilo transferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

Interacciones:

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios in vitro y en estudios de interacción in vivo, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

•Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

•Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



•Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

se olvida la toma de algún comprimido”. Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por el interesado allego alcance mediante radicado número 20191099005 del 27/05/2019

3.1.6.5. ARNUITY ELLIPTA 50mcg Polvo para inhalación

Expediente : 20151567
Radicado : 20181193375 / 20191048211
Fecha : 15/03/2019
Interesado : GSK Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene 50mcg de furoato de fluticasona

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

ARNUITY ELLIPTA 50mcg está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 5 años y a 11 años.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

ARNUITY ELLIPTA está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

ARNUITY ELLIPTA no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El aumento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede haber broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. ARNUITY ELLIPTA debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, ARNUITY ELLIPTA debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que reciben corticoesteroides inhalados. En estudios con pacientes con asma, no se observó diferencia en la incidencia de neumonía con ARNUITY ELLIPTA 100 mcg comparado con placebo. No se puede excluir un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes asmáticos con dosis más altas de corticoesteroides inhalados.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el programa de desarrollo de ARNUITY ELLIPTA en asma en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) se incluyeron un total de más de 6000 pacientes en una evaluación integral de reacciones adversas; se trataron más de 1600 pacientes con 100 microgramos de ARNUITY ELLIPTA y más de 600 pacientes fueron tratados con 200 microgramos de ARNUITY ELLIPTA.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de 3% o más, y fueron más altas que con placebo, en pacientes adultos y adolescentes recibiendo ARNUITY ELLIPTA en monoterapia en los principales estudios de eficacia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes: $\geq 1/10$
Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza, Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis, Tos	Muy Comunes Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Comunes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El programa de desarrollo pediátrico del asma para ARNUITY ELLIPTA incluyó un estudio clínico en 593 pacientes con edad de 5 años a menores de 12 años. Se trató a los pacientes con dosis que oscilaron desde 25 microgramos hasta 100 microgramos de ARNUITY ELLIPTA administrada una vez al día, de los cuales 120 pacientes se trataron con 50 microgramos de ARNUITY ELLIPTA. Las reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas en adultos y adolescentes. Para ARNUITY ELLIPTA de 50 microgramos, las reacciones adversas que observaron fueron bronquitis, faringitis e infección viral, en una frecuencia de 3% o más, y mayores que con placebo. Todas se observaron en una frecuencia de común.

Datos post comercialización

No existen datos relevantes disponibles.

Interacciones:

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

El furoato de fluticasona se elimina rápidamente mediante el metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al co-administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

ARNUITY ELLIPTA solo es para uso mediante inhalación.

ARNUITY ELLIPTA debe administrarse una vez al día a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe advertirse a los pacientes que ARNUITY ELLIPTA debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

100 ó 200 microgramos una vez al día.

Si los pacientes están inadecuadamente controlados con 100 microgramos de ARNUITY ELLIPTA debe considerarse aumentar la dosis a 200 microgramos, lo que puede proporcionar mejoría adicional en el control del asma.

Niños de 5 años y menores de 12 años

50 microgramos una vez al día.

Niños menores de 5 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARNUITY ELLIPTA en niños menores de 5 años de edad.

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacología clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mostró un aumento de tres veces la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto la C_{max} y el AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes de 12 años en adelante con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100 microgramos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001653 emitido mediante Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información y considera que el interesado debe allegar los resultados parciales del estudio fase IV en curso HZA114971 que tenga disponibles al grupo de farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y una vez termine igualmente enviar los resultados finales junto con la solicitud de registro sanitario.

3.1.6.6. AMINOPLASMAL 15%

Expediente : 20156314
Radicado : 20181263160
Fecha : 20/12/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada solución contiene 5.85 mg de Isoleucina + 11.4 mg de Leucina + 8.93 mg de Lisina Monohidrato + 5.7 mg de Metionina + 5.7 mg de Fenilalanina

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aporte de aminoácidos para nutrición parenteral, cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

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

- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Precauciones y advertencias:

El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos y cuyo origen sea diferente a lo mencionado en Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para la nutrición parenteral completa.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 5.3 mmol de sodio por 1000 mL. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas, vómitos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones: Ninguna conocida.

Vía de administración: Intravenosa. Perfusión venosa central.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria:

1,0–2,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\triangleq$ 6,7–13,3 mL/kg de peso corporal
 $\triangleq$ 469–931 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal/h $\triangleq$ 0,67 mL/kg de peso corporal/h
 $\triangleq$ 0,78 mL/min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad

Aminoplasma 15% está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad (ver Contraindicaciones).

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años:

1,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\triangleq$ 10 mL/kg de peso corporal

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\cong$ 6,7 mL/kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos: Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal/h $\cong$ 0,67 mL/kg de peso corporal/h

Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver Advertencias y Precauciones). Aminoplasma 15% está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal (ver Contraindicaciones).

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Condición de venta: Uso institucional

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
- Inserto allegado mediante radicado 20181263160

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada solución contiene 5.85 mg de Isoleucina + 11.4 mg de Leucina + 8.93 mg de Lisina Monohidrato + 5.7 mg de Metionina + 5.7 mg de Fenilalanina

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Aporte de aminoácidos para nutrición parenteral, cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

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

- **Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.**
- **Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).**
- **Hipoxia.**
- **Acidosis metabólica.**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.**
- **Insuficiencia cardíaca descompensada.**
- **Edema pulmonar agudo.**
- **Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.**

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Precauciones y advertencias:

El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos y cuyo origen sea diferente a lo mencionado en Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para la nutrición parenteral completa.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 5.3 mmol de sodio por 1000 mL. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas, vómitos

Interacciones: Ninguna conocida.

Vía de administración: Intravenosa. Perfusión venosa central.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria:

1,0–2,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\triangleq$ 6,7–13,3 mL/kg de peso corporal

$\triangleq$ 469–931 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal/h $\triangleq$ 0,67 mL/kg de peso corporal/h

$\triangleq$ 0,78 mL/min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aminoplasma 15% está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años:

1,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\pm$ 10 mL/kg de peso corporal

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años:

1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal $\pm$ 6,7 mL/kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos: Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal/h $\pm$ 0,67 mL/kg de peso corporal/h

Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasma 15% está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Condición de venta: Uso institucional

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Norma farmacológica: 21.4.2.3.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar aprobar el inserto allegado mediante radicado 20181263160

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.7. MUSTAL 25 mg/mL

Expediente : 20157278
Radicado : 20191007679
Fecha : 17/01/2019
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 25 mg/mL de Metotrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes

Precauciones y advertencias:

Advertencia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El metotrexato debe ser prescrito únicamente por médicos experimentados en la quimioterapia antimetabólica. Debido a la posibilidad de lesiones mortales o graves reacciones tóxicas, el paciente debería estar plenamente informado por el médico de los riesgos implicados y deben estar bajo supervisión constante.

Contraindicaciones

Metotrexato está contraindicado para los siguientes pacientes:

1. los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento.
2. los pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática.
3. los pacientes con hidrotórax y ascitis (prolongación de hidrotórax y ascitis puede aumentar la toxicidad).
4. los pacientes que tienen preexistente de sangre discrasias, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia y trombocitopenia anemia significativa.
5. los pacientes que tienen evidentes o pruebas de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.
6. los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide, contraindicaciones con los siguientes casos: alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica, u otras enfermedades crónicas del hígado.
7. las mujeres embarazadas o madres lactantes.

Precauciones

El metotrexato debe utilizarse con precauciones en los siguientes pacientes:

1. Pacientes con insuficiencia renal (la eliminación de este fármaco puede retrasar).
2. Pacientes con deterioro hepático.
3. Pacientes con diarrea o estomatitis ulcerosa (la perforación esplácnico puede dar lugar a enteritis hemorrágica y muerte).
4. Pacientes con úlcera gástrica o colitis ulcerativa
5. Pacientes con trastorno hematológico.
6. Pacientes con depresión de médula ósea.
7. Pacientes de con la varicela (debilitación sistémica mortal pueden ocurrir)
8. Pacientes con la complicación con infecciones.
9. Pacientes con trastorno mental.
10. Los ancianos y los niños

Precauciones Generales

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Desde cruciales efectos adversos tales como depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, pueden ocurrir, la condición de un paciente deben ser monitoreados y los ensayos clínicos (por ej., purga de prueba, las pruebas funcionales hepáticas, la función renal test, test de orina) realiza con frecuencia. Si cualquiera de estos síntomas ocurren, la terapia apropiada como la reducción o discontinuación de la dosis debe ser instituido.
2. Manifestación o deprivación de la infección, la tendencia de sangrado debe ser advertida.
3. Uso en niños o pacientes que podrían estar embarazadas deben ser considerados como el efecto sobre la gónada.
4. La debilitación renal por la administración del medicamento es debida sobre todo a la precipitación del metotrexato y de 7-hidroximetotrexate en los túbulos renales. La atención cercana a la función renal incluyendo la hidratación adecuada, la alcalinización de la orina, y la eliminación por la orina y la medida del metotrexato del suero y los niveles de la creatinina son esenciales para la administración segura.
5. La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato es potencialmente peligrosa lesión, la cual puede ocurrir perfectamente en cualquier momento durante la terapia y que ha informado a dosis tan bajas como 7,5 mg/semana. No siempre es completamente reversible. Cuando la enfermedad pulmonar es sospechosa, pruebas de la función pulmonar como la medida de la línea base es eficaz.
6. Desde bajas dosis de terapia a largo plazo del metotrexato pueden particularmente ocurrir toxicidad hepática, la función hepática Pruebas deberían ser necesarios regularmente. Si cualquiera de estos síntomas ocurren, la administración debe interrumpirse al menos durante 2 semanas.
7. Los efectos sobre spermiogenesis, ovogenesis por la administración de este medicamento puede disminuir la función reproductiva inversamente, embarazo Deben evitarse al menos durante 6 meses después de la terapia.
8. Dado que este medicamento tiene una función inmunosupresora, puede disminuir la respuesta inmunitaria de la vacuna. La administración concomitante con la vacuna puede ocurrir la respuesta seria del antígeno
9. Cuando se aumentan el sangrado, se debe suspender la administración, y se debe instituir la terapia de apoyo como la transfusión de sangre o el amamantamiento de la barrera inversa.
10. La depresión Hemopoyetina incluso en dosis bajas puede ocurrir repentinamente.
11. En caso de radioterapia al sistema nervioso central, la administración concomitante de la intraespinal de este medicamento no se debe recomendar.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



12. Puesto que el medicamento contiene tartrazina como agente colorante, los pacientes con la hipersensibilidad al medicamento o una historia de la alergia deben estar con la precaución de administración.

Reacciones adversas:

Efectos adversos

Shock: raramente se puede producir un shock, se debe monitorear lo suficiente. En caso de necesidad, la administración debe ser continuada y la terapia apropiada instituida.

Gastrointestinal: Si la úlcera del tracto gastrointestinal, sangrado, estomatitis, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos ocurren, lo que puede dar lugar a deshidratación, el metotrexato debe suspenderse hasta que ocurra la recuperación. Anorexia, vómito negro.

Sistema respiratorio: se ha reportado muerte por neumonía intersticial. De vez en cuando, la enfermedad pulmonar oclusiva intersticial crónica, fibrosis pulmonar puede ocurrir. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca, no productiva) o neumonía no específica pueden ser los síntomas de riesgo potencial de deterioro, y pueden ocurrir en, por lo tanto, requieren la interrupción del tratamiento y cuidadosamente la investigación.

Sistema psiconeural: dolor de cabeza, mareos, visión borrosa, disfásico, hemiplegia, parálisis, convulsión, coma, tensión del cuello y la cabeza, dolor de espalda puede ocurrir.

Sistema Genitourinario: Aspermia, ovario insuficiencia, insuficiencia catamenica, infertilidad, aborto, anomalía fetal puede ocurrir.

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, sangrado, hipogammaglobulinemia, ichoremia. Si la granulocitopenia y rash ocurren, deben ser examinados de inmediato y la terapia apropiada como parenteral extensa agentes antibióticos debe ser instituida.

Hepático: las debilitaciones hepáticas (aumentos del Got, GPT, al-P), ictericia, hígado graso, fibrosis del tejido del hígado, hepatocirrosis pueden ocurrir. Cuando la fibrosis

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crucial del tejido y del hepatocirrosis del hígado ocurre, la administración debe ser continuada.

Renal: necrósis uretral, la nefropatía crucial, la hematuria, los aumentos del BUN o el valor de la creatinina pueden ocurrir. El metotrexato del alto-dosis para el tratamiento del osteosarcoma puede ocurrir falta aguda del riñón.

Hipersensibilidad: el desorden del sentido, hipotensión, taquicardia, parálisis, estornudo, disnea, ansiedad del pecho, frío, sudoración. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada.

Piel: la fotosensibilidad, la erupción cutánea, la urticaria, el prurito, la erupción eritematosa, el eritema, la pigmentación, la decoloración, la equimosis subcutánea, el acné, la calvicie, el telangiectasia, y la herida Incisa pueden ocurrir.

Otros: malestar, parotiditis, blefoftalmia, cistitis, artralgia, mialgia, diabetes, osteoporosis, muerte accidental puede ocurrir.

Informe a su médico en caso de cualquier reacción adversa relacionada con el uso del medicamento.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas

Las siguientes combinaciones de fármacos con el metotrexato deben evitarse: no esteroides anti inflamatorios, como azapropazona, diclophenaco ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno probenecid, y el ácido salicílico derivados; pirimetamina, vacunas. Las siguientes combinaciones de fármacos con metotrexato provocará la necesidad de un ajuste de dosis: la mercaptopurina, la penicilina, la teofilina.

Por los medicamentos orales antibacterianos, tales como tetraciclina, cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbidos pueden disminuir la absorción y el metabolismo del metotrexato.

El tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol después del tratamiento con metotrexato en algunos casos ha sido conocido por causar pancitopenia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



megaloblástica. El tratamiento vitamínico con ácido folínico puede disminuir el riesgo de este efecto adverso del Metotrexato.

Vía de administración: Intramuscular (IM), Intravenosa (IV), Intratecal (IT)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

1) Leucemia meníngea:

2)

El metotrexato se administra en las siguientes dosis intratecal:

Dosis Edad

<1 año	6 mg
1 año	8mg
2 años	10 mg
>3 años	12 mg
Adultos	12 mg

Para el tratamiento terapéutico, la inyección intratecal se repite con un intervalo de al menos 7 días. El tratamiento debe continuar hasta que el conteo de células haya regresado al nivel normal y después de que se le dé una dosis extra.

Para el uso profiláctico, el intervalo recomendado del tratamiento varía y la literatura reciente relevante debe ser consultada.

- 2) Enfermedad de trophoblastic: intramuscular, magnesio 15-30 diariamente para el curso de 5 5-day. Tales cursos se repiten generalmente por 3 a 5 veces en los intervalos de 7-12 días
- 3) Cáncer de mama: el metotrexato es un componente en el régimen CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) dentro del cual la dosis de metotrexato generalmente es de 40 mg por vía intravenosa día 1 y día 8. El tratamiento se repite con un intervalo de 3 semanas.
- 4) Cáncer de pulmón: el metotrexato tiene un lugar en el tratamiento de la adenocarcinoma, del cáncer epidérmico y del pequeño carcinoma anaplástico celular. Para los dos últimos cánceres, el metotrexato se usa solo en una dosis de 50 mg por vía intravenosa cada segunda semana.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 5) Cánceres epidermoides de cabeza y cuello: tratamiento de pacientes que no pueden ser tratados con cirugía y/o radioterapia, el metotrexato se puede utilizar en la dosis de 200 mg/m² intravenously cada semana, seguida de leucovorina. En los pacientes que responden, el intervalo de la dosificación puede con tiempo ser aumentado a 2 semanas.
- 6) Cáncer de vejiga: infusión intravenosa o inyección intravenosa, la dosis máxima es de 100 mg/m² cada 2 semanas.
- 7) Osteosarcoma: la dosis recomendada es 600-9.000 mg/m² intravenoso, seguido por el rescate de leucovorina.
- 8) Linfoma no Hodgkin: La dosis recomendada es de 90 - 900 mg/m² por infusión intravenosa o por inyección intravenosa, seguida por dosis alta de la leucovorina rescate.
- 9) Psoriasis: Para el tratamiento de la psoriasis, un solo de 5 a 10 mg de dosis de metotrexato debe administrarse 1 semana antes de la iniciación del metotrexato terapia para detectar las reacciones de idiosincracia. Para el tratamiento de la psoriasis severa 10-25 mg por vía oral, una vez a la semana, es recomendado. Sin embargo, intravenosa o intramuscular puede administrarse: inicialmente 10 mg una vez por semana, la dosis se incrementan según sea necesario hasta 25 mg una vez por semana, sobre la base de las necesidades individuales y la respuesta.
El metotrexato se debe usar solo, o concomitantemente con radioterapia, terapia quirúrgica. Debe tenerse en cuenta la determinación de la dosificación.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191007679

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 25 mg/mL de Metotrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes

Precauciones y advertencias:

Advertencia

El metotrexato debe ser prescrito únicamente por médicos experimentados en la quimioterapia antimetabólica. Debido a la posibilidad de lesiones mortales o graves reacciones tóxicas, el paciente debería estar plenamente informado por el médico de los riesgos implicados y deben estar bajo supervisión constante.

Contraindicaciones

Metotrexato está contraindicado para los siguientes pacientes:

- 1. los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento.**
- 2. los pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática.**
- 3. los pacientes con hidrotórax y ascitis (prolongación de hidrotórax y ascitis puede aumentar la toxicidad).**
- 4. los pacientes que tienen preexistente de sangre discrasias, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia y trombocitopenia anemia significativa.**
- 5. los pacientes que tienen evidentes o pruebas de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.**
- 6. los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide, contraindicaciones con los siguientes casos: alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica, u otras enfermedades crónicas del hígado.**
- 7. las mujeres embarazadas o madres lactantes.**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones

El metotrexato debe utilizarse con precauciones en los siguientes pacientes:

- 1. Pacientes con insuficiencia renal (la eliminación de este fármaco puede retrasar).**
- 2. Pacientes con deterioro hepático.**
- 3. Pacientes con diarrea o estomatitis ulcerosa (la perforación esplácnica puede dar lugar a enteritis hemorrágica y muerte).**
- 4. Pacientes con úlcera gástrica o colitis ulcerativa**
- 5. Pacientes con trastorno hematológico.**
- 6. Pacientes con depresión de médula ósea.**
- 7. Pacientes de con la varicela (debilitación sistémica mortal pueden ocurrir)**
- 8. Pacientes con la complicación con infecciones.**
- 9. Pacientes con trastorno mental.**
- 10. Los ancianos y los niños**

Precauciones Generales

- 1. Desde cruciales efectos adversos tales como depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, pueden ocurrir, la condición de un paciente deben ser monitoreados y los ensayos clínicos (por ej., purga de prueba, las pruebas funcionales hepáticas, la función renal test, test de orina) realiza con frecuencia. Si cualquiera de estos síntomas ocurren, la terapia apropiada como la reducción o discontinuación de la dosis debe ser instituido.**
- 2. Manifestación o depravación de la infección, la tendencia de sangrado debe ser advertida.**
- 3. Uso en niños o pacientes que podrían estar embarazadas deben ser considerados como el efecto sobre la gónada.**
- 4. La debilitación renal por la administración del medicamento es debida sobre todo a la precipitación del metotrexato y de 7-hidroximetotrexate en los túbulos renales. La atención cercana a la función renal incluyendo la hidratación adecuada, la alcalinización de la orina, y la eliminación por la orina y la medida del metotrexato del suero y los niveles de la creatinina son esenciales para la administración segura.**
- 5. La enfermedad pulmonar inducida por metotrexato es potencialmente peligrosa lesión, la cual puede ocurrir perfectamente en cualquier momento durante la terapia y que ha informado a dosis tan bajas como 7,5 mg/semana. No siempre es completamente reversible. Cuando la**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- enfermedad pulmonar es sospechosa, pruebas de la función pulmonar como la medida de la línea base es eficaz.
6. Desde bajas dosis de terapia a largo plazo del metotrexato pueden particularmente ocurrir toxicidad hepática, la función hepática Pruebas deberían ser necesarios regularmente. Si cualquiera de estos síntomas ocurren, la administración debe interrumpirse al menos durante 2 semanas.
 7. Los efectos sobre spermigenesis, ovogenesis por la administración de este medicamento puede disminuir la función reproductiva inversamente, embarazo
Deben evitarse al menos durante 6 meses después de la terapia.
 8. Dado que este medicamento tiene una función inmunosupresora, puede disminuir la respuesta inmunitaria de la vacuna. La administración concomitante con la vacuna puede ocurrir la respuesta seria del antígeno
 9. Cuando se aumentan el sangrado, se debe suspender la administración, y se debe instituir la terapia de apoyo como la transfusión de sangre o el amamantamiento de la barrera inversa.
 10. La depresión Hemopoyetina incluso en dosis bajas puede ocurrir repentinamente.
 11. En caso de radioterapia al sistema nervioso central, la administración concomitante de la intraespinal de este medicamento no se debe recomendar.
 12. Puesto que el medicamento contiene tartrazina como agente colorante, los pacientes con la hipersensibilidad al medicamento o una historia de la alergia deben estar con la precaución de administración.

Reacciones adversas:

Efectos adversos

Shock: raramente se puede producir un shock, se debe monitorear lo suficiente. En caso de necesidad, la administración debe ser continuada y la terapia apropiada instituida.

Gastrointestinal: Si la úlcera del tracto gastrointestinal, sangrado, estomatitis, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos ocurren, lo que puede dar lugar a deshidratación, el metotrexato debe suspenderse hasta que ocurra la recuperación. Anorexia, vómito negro.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema respiratorio: se ha reportado muerte por neumonía intersticial. De vez en cuando, la enfermedad pulmonar oclusiva intersticial crónica, fibrosis pulmonar puede ocurrir. Los síntomas pulmonares (especialmente una tos seca, no productiva) o neumonía no específica pueden ser los síntomas de riesgo potencial de deterioro, y pueden ocurrir en, por lo tanto, requieren la interrupción del tratamiento y cuidadosamente la investigación.

Sistema psiconeural: dolor de cabeza, mareos, visión borrosa, disfásico, hemiplegia, parálisis, convulsión, coma, tensión del cuello y la cabeza, dolor de espalda puede ocurrir.

Sistema Genitourinario: Aspermia, ovario insuficiencia, insuficiencia catamenica, infertilidad, aborto, anomalía fetal puede ocurrir.

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, sangrado, hipogammaglobulinemia, ichoremia. Si la granulocitopenia y rash ocurren, deben ser examinados de inmediato y la terapia apropiada como parenteral extensa agentes antibióticos debe ser instituida.

Hepático: las debilitaciones hepáticas (aumentos del Got, GPT, al-P), ictericia, hígado graso, fibrosis del tejido del hígado, hepatocirrosis pueden ocurrir. Cuando la fibrosis crucial del tejido y del hepatocirrosis del hígado ocurre, la administración debe ser continuada.

Renal: necrósis uretral, la nefropatía crucial, la hematuria, los aumentos del BUN o el valor de la creatinina pueden ocurrir. El metotrexato del alto-dosis para el tratamiento del osteosarcoma puede ocurrir falta aguda del riñón.

Hipersensibilidad: el desorden del sentido, hipotensión, taquicardia, parálisis, estornudo, disnea, ansiedad del pecho, frío, sudoración. Si esto ocurre, se debe instituir una terapia apropiada.

Piel: la fotosensibilidad, la erupción cutánea, la urticaria, el prurito, la erupción eritematosa, el eritema, la pigmentación, la decoloración, la equimosis subcutánea, el acné, la calvicie, el telangiectasia, y la herida Incisa pueden ocurrir.

Otros: malestar, parotiditis, blefoftalmia, cistitis, artralgia, mialgia, diabetes, osteoporosis, muerte accidental puede ocurrir.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informe a su médico en caso de cualquier reacción adversa relacionada con el uso del medicamento.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas

Las siguientes combinaciones de fármacos con el metotrexato deben evitarse: no esteroides anti inflamatorios, como azapropazona, diclophenaco ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno probenecid, y el ácido salicílico derivados; pirimetamina, vacunas. Las siguientes combinaciones de fármacos con metotrexato provocará la necesidad de un ajuste de dosis: la mercaptopurina, la penicilina, la teofilina.

Por los medicamentos orales antibacterianos, tales como tetraciclina, cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbidos pueden disminuir la absorción y el metabolismo del metotrexato.

El tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol después del tratamiento con metotrexato en algunos casos ha sido conocido por causar pancitopenia megaloblástica. El tratamiento vitamínico con ácido folínico puede disminuir el riesgo de este efecto adverso del Metotrexato.

Vía de administración: Intramuscular (IM), Intravenosa (IV), Intratecal (IT)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

1) Leucemia meníngea:

2)

El metotrexato se administra en las siguientes dosis intratecal:

Dosis Edad

<1 año	6 mg
1 año 8mg	
2 años	10 mg

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



>3 años 12 mg
Adultos 12 mg

Para el tratamiento terapéutico, la inyección intratecal se repite con un intervalo de al menos 7 días. El tratamiento debe continuar hasta que el conteo de células haya regresado al nivel normal y después de que se le dé una dosis extra.

Para el uso profiláctico, el intervalo recomendado del tratamiento varía y la literatura reciente relevante debe ser consultada.

- 2) Enfermedad de trophoblastic: intramuscular, magnesio 15-30 diariamente para el curso de 5 5-day. Tales cursos se repiten generalmente por 3 a 5 veces en los intervalos de 7-12 días
- 3) Cáncer de mama: el metotrexato es un componente en el régimen CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) dentro del cual la dosis de metotrexato generalmente es de 40 mg por vía intravenosa día 1 y día 8. El tratamiento se repite con un intervalo de 3 semanas.
- 4) Cáncer de pulmón: el metotrexato tiene un lugar en el tratamiento de la adenocarcinoma, del cáncer epidérmico y del pequeño carcinoma anaplástico celular. Para los dos últimos cánceres, el metotrexato se usa solo en una dosis de 50 mg por vía intravenosa cada segunda semana.
- 5) Cánceres epidermoides de cabeza y cuello: tratamiento de pacientes que no pueden ser tratados con cirugía y/o radioterapia, el metotrexato se puede utilizar en la dosis de 200 mg/m² intravenously cada semana, seguida de leucovorina. En los pacientes que responden, el intervalo de la dosificación puede con tiempo ser aumentado a 2 semanas.
- 6) Cáncer de vejiga: infusión intravenosa o inyección intravenosa, la dosis máxima es de 100 mg/m² cada 2 semanas.
- 7) Osteosarcoma: la dosis recomendada es 600-9.000 mg/m² intravenoso, seguido por el rescate de leucovorina.
- 8) Linfoma no Hodgkin: La dosis recomendada es de 90 - 900 mg/m² por infusión intravenosa o por inyección intravenosa, seguida por dosis alta de la leucovorina rescate.
- 9) Psoriasis: Para el tratamiento de la psoriasis, un solo de 5 a 10 mg de dosis de metotrexato debe administrarse 1 semana antes de la iniciación del metotrexato terapia para detectar las reacciones de idiosincracia. Para el tratamiento de la psoriasis severa 10-25 mg por vía oral, una vez a la semana, es recomendado. Sin embargo, intravenosa o intramuscular puede administrarse: inicialmente 10 mg una vez por semana, la dosis se

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

incrementan según sea necesario hasta 25 mg una vez por semana, sobre la base de las necesidades individuales y la respuesta.

El metotrexato se debe usar solo, o concomitantemente con radioterapia, terapia quirúrgica. Debe tenerse en cuenta la determinación de la dosificación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191007679.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

**3.1.6.8. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48mg
BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32mg**

Expediente : 20153711
Radicado : 20181226859
Fecha : 02/11/2018
Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:
Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:
Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:
Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:
Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes.
Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Síncope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Interacciones:

Basados en datos de estudios "in vitro" indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoamina oxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomadas una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.9. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291/ 20191010769
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes					Síndrome de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



endocrinos					secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida *, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertensión	Acetasia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclonos, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del		Tinnitus			Vértigo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oído y del laberinto					
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilidad , equimosis , erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33%

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la $C_{m\acute{a}x}$, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada , en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 % . Sin embargo, debido a la variabilidad



interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución . Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 % . Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. Los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de:

- Aprobar el trámite solicitado teniendo en cuenta que la demora en la presentación de los documentos se trató únicamente de la dificultad de conseguirlos dado que aunque los productos están aprobados por otras autoridades regulatorias, los requisitos no son los mismos que se tienen en Colombia. Sin embargo, con la información que se presenta se completan y cumplen los requerimientos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.10. LIMICORT 20 mg TABLETAS

Expediente : 20159891
Radicado : 20191011281
Fecha : 08/05/2019
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 20mg de Hidrocortisona

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Terapia corticosteroide sistémica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera Péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Precauciones y advertencias:

Debe tenerse extrema precaución en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica y uremia, y tuberculosis quiescente. La suspensión abrupta del tratamiento con hidrocortisona luego del uso crónico puede precipitar insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de la supresión de la corticotropina de la hipófisis anterior.

Reacciones adversas serias

Tipo Ram: convulsiones

Frecuencia: desconocido

Descripción: convulsiones

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia de la corteza suprarrenal

Tipo Ram: suprarrenal, supresion

Frecuencia: desconocido

Descripción: supresión de la secreción de corticotropina

Tipo Ram: tromboembolismo

Frecuencia: desconocido

Descripción: desordenes tromboembólicos

Tipo Ram: sarcoma de kaposi

Frecuencia: desconocido

Descripción: sarcoma de kaposi.

Reacciones adversas no serias

Tipo Ram: miopatía

Frecuencia: Desconocido

Descripción: miopatía

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo Ram: vertigo

Frecuencia: desconocido

Descripción: vertigo

Tipo Ram: cefalea

Frecuencia: desconocido

Descripción: cefalea

Tipo Ram: tendón de aquiles, rotura

Frecuencia: desconocido

Descripción: ruptura tendinosa especialmente tendón de aquiles

Tipo Ram: necrosis aseptica de cabeza de femur

Frecuencia: desconocido

Descripción: necrosis aséptica de la cabeza del fémur

Tipo Ram: transaminasa se, aumentada

Frecuencia: desconocido

Descripción: incremento de transaminasas

Tipo Ram: pseudotumor cerebral

Frecuencia: desconocido

Descripción: pseudotumor cerebral

Tipo Ram: atrofia muscular

Frecuencia: desconocido

Descripción: atrofia muscular

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: El uso simultaneo con Paracetamol incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico de éste, por lo tanto aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. El uso con analgésico no esteroides (AINE) puede aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Grupo etario: Niños mayores de 12 años y adultos

Cantidad: 20

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Día(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ampliación de información: El requerimiento normal es de 10 - 30 mg al día, en una dosis única ó fraccionada en varias tomas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. ZINTREPID® TABLETAS 10 MG/10 MG ZINTREPID® 10 MG/20MG ZINTREPID® 10 MG/40 MG

Expediente : 19951293 / 19951295 / 19951290
Radicado : 20191028438 / 20191028439 / 20191028440
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene Ezetimiba 10 mg/ Simvastatina 10 mg
- Cada tableta contiene Ezetimiba 10 mg/ Simvastatina 20 mg
- Cada tableta contiene Ezetimiba 10 mg/ Simvastatina 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias: hipercolesterolemia primaria hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh).

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- embarazo y lactancia.
- cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- la administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de hiv, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- la administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencia y precauciones

Cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (ck) por encima de 10x el límite superior normal (uln). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del ldl-c. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de ck>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de ck se resolvieron. Evaluaciones de ck periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de ck se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio reducción mejorada de los desenlaces: ensayo internacional sobre la eficacia de zintrepid® (improve-it), 18.144 pacientes con ec se aleatorizaron para

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibir zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln o dos observaciones consecutivas de ck ≥ 5 y < 10 veces el uln. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln con evidencia de lesión renal, ≥ 5 x uln y < 10 x uln sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o ck ≥ 10.000 u/l sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones farmacológicas

Debido a que zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de zintrepid® con:

Medicamentos contraindicados

Inhibidores potentes de la cyp3a4: el uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el cyp3a4 a dosis terapéuticas (p. Ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del vih, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del cyp3a4 es inevitable, la terapia con zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: el uso concomitante de estos medicamentos con zintrepid® está contraindicado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros medicamentos:

Ácido fusídico: los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; no se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, zintrepid® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Amiodarona: en un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo o diltiazem: los pacientes en tratamiento con diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: en un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: la dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con hofh que reciben de forma concomitante medicamentos con lomitapida.

Inhibidores moderados del cyp3a4: los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del cyp3a4 moderado concomitantemente con zintrepid®, particularmente las dosis más altas de zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante zintrepid® con un inhibidor moderado del cyp3a4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de zintrepid®.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la proteína resistente de cáncer de mama (bcrp): la administración concomitante de productos que son inhibidores de bcrp (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de zintrepid®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de zintrepid® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.

Fenofibrato: en un estudio en el cual fue coadministrado zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

Otros fibratos: la seguridad y efectividad de zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado

Niacina (1g/día): se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de ldl-c con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (1g/día) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población asiática evaluada en este estudio fue china, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que en pacientes no chinos. La administración concomitante de zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina (1g/día) no se recomienda en pacientes asiáticos.

Anticoagulantes: si zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el radio normalizado internacional (inr, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En improve-it, 18.144 pacientes con ecc se aleatorizaron para recibir zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (3 x uln) fue de 2,5% para zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que alt puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de alt con ck puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie zintrepid®.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de zintrepid®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con zintrepid® a esos pacientes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 12-2018
- Información para Prescribir Versión 12-2018

Nueva dosificación

Dosificación y Administración

“El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir ZINTREPID® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con ZINTREPID®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. ZINTREPID® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de ZINTREPID®, los niveles

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. Debido al incremento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, particularmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 10/80 mg de ZINTREPID® se debe restringir a los pacientes que hayan estado tomando ZINTREPID® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche. La dosis de 10/80 mg solamente es recomendada cuando se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de ZINTREPID® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Coadministración con fenofibrato

La dosis de ZINTREPID® cuando es utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de ZINTREPID® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40 mg/día o 10/80 mg/día en la noche. La dosis de 10/80 mg aplica únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis). En esos pacientes ZINTREPID® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con ZINTREPID®, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con ZINTREPID® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con ZINTREPID® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Coadministración con otros medicamentos

ZINTREPID® se debe administrar ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con ZINTREPID®, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg/día. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con ZINTREPID®, las dosis de ZINTREPID® no deben exceder 10/40 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La seguridad y efectividad de la administración de ZINTREPID® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto, la combinación de ZINTREPID® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse (Ver V.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONTRAINDICACIONES, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (Ver VII. EMBARAZO y VIII. MADRES LACTANTES).
- Cuando se administre ZINTREPID® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat) (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando se administre ZINTREPID® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Miopatía/ Rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X del límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. (Por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías transportadoras (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg en comparación con otros tratamientos con estatinas con una eficacia similar o mayor para disminuir la C-LDL y en comparación con dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de ZINTREPID® se debe usar solo en pacientes que hayan estado tomando ZINTREPID® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. En pacientes que toman una dosis de ZINTREPID® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ZINTREPID® o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco (Ver, IV. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inician tratamiento con ZINTREPID®, o aquellos cuya dosis de ZINTREPID® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con ZINTREPID® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les discontinuó rápidamente el tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron (Ver Sección XII. EFECTOS SECUNDARIOS). Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con ZINTREPID® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están valorados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes que toman ZINTREPID® merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con ZINTREPID® debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de VYTORIN (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir ZINTREPID® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para ZINTREPID® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para ZINTREPID® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ ULN y $< 10 \times$ ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS)

En un estudio clínico en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de ZINTREPID® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para ZINTREPID® y del 0.1% para el placebo. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico fue China, se debe tener precaución cuando se prescribe ZINTREPID® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

- Debido a que ZINTREPID® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de ZINTREPID® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con ZINTREPID® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con ZINTREPID® está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos). No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, ZINTREPID® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la administración concomitante de ZINTREPID® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Bloqueadores de los canales de calcio
 - Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos).
 - Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes tratados con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- Lomitapide: La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con ZINTREPID®, particularmente las dosis más altas de ZINTREPID®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante ZINTREPID® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID®.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos).
- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado ZINTREPID® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de ZINTREPID® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe ZINTREPID® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe ZINTREPID® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS e Información para prescribir de fenofibrato).
- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de ZINTREPID® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de ZINTREPID® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES).
- Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg de liberación prolongada. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, debido a que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de ZINTREPID® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes asiáticos. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

- Daptomicina: Se han observado informes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa administrados concomitantemente con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente ZINTREPID® en pacientes que toman daptomicina (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Anticoagulantes: Si ZINTREPID® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$). (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS.)

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir ZINTREPID® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para ZINTREPID® y 2,3% para simvastatina. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS.)

En un estudio clínico controlado en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de ZINTREPID® 10/20

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg diarios (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 0.7% para ZINTREPID® y del 0.6% para el placebo. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático (LFTs, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento con ZINTREPID®, y después cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes tratados con la dosis de 10/80 mg deben ser periódicamente monitoreados (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan a 3 X ULN y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ha habido raros reportes post-mercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ZINTREPID®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie ZINTREPID®.

ZINTREPID® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de ZINTREPID®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con ZINTREPID® a esos pacientes.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha evaluado la seguridad de ZINTREPID® (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de ZINTREPID®) en estudios clínicos en aproximadamente 12000 pacientes. ZINTREPID® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando ZINTREPID® (n=2404) con una mayor incidencia que el placebo (n=1340):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST; Incremento de la creatinaquinasa CK sanguínea

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento del ácido úrico sanguíneo; incremento de la gamma-glutamilttransferasa; incremento de la razón normalizada internacional, presencia de proteínas en la orina, disminución de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, flatulencias, náuseas y vómito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

No comunes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias músculoesqueléticas, dolor en el cuello, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No comunes: desórdenes del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso fueron reportadas en pacientes tomando ZINTREPID® (n=9595) con una mayor incidencia que con administración de estatinas solas (n=8883):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST.

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento de la CPK sanguínea; incremento de la gamma-glutamyltransferasa.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Distensión abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico y vomito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

Comunes: mialgia.

No comunes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculoesquelético, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: insomnio.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ZINTREPID® coadministrado con fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado en administración concomitante de ZINTREPID® y Fenofibrato, fue consistente con aquel reportado por ZINTREPID® y/o fenofibrato solo.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio realizado con pacientes adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, (n=248), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con ZINTREPID® fue similar al realizado en pacientes adultos con ZINTREPID®. (Ver IX. USO PEDIÁTRICO).

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que involucró a 18.144 pacientes tratados con ZINTREPID® 10/40 mg (n=9067; de quienes al 6% se les aumentó la dosis a ZINTREPID® 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9077; de quienes al 27% se le aumentó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del periodo de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de discontinuación debido a experiencias adversas fueron de 10,6% para los pacientes tratados con ZINTREPID® y 10,1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue de 0,2% para ZINTREPID® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para ZINTREPID® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para ZINTREPID® y 2,3% para simvastatina. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.) Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se reportaron en 3,1% frente a 3,5% de los pacientes asignados a ZINTREPID® y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) se diagnosticó durante el estudio en 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio SHARP, involucrando cerca de 9000 pacientes tratados con ZINTREPID® 10/20 mg diarios (n=4650), o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento promedio de 4.9 años. En este estudio, fueron tenidos en cuenta solo eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento debido a algún evento adverso. Las tasas de deserción del tratamiento debido a eventos adversos fueron comparables (10.4% en pacientes tratados con ZINTREPID®, 9.8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2% en pacientes tratados con ZINTREPID® y 0.1% en pacientes tratados con placebo. La elevación sucesiva de transaminasas ($> 3 \times \text{ULN}$) ocurrió en 0.7% de los pacientes tratados con ZINTREPID®, comparado con 0.6% de los pacientes tratados con placebo (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En este estudio no hubo incremento estadístico significativo en la incidencia de eventos adversos predeterminados, incluyendo cáncer (9.4% para ZINTREPID®, 9.5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia post-mercadeo

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después del mercadeo de ZINTREPID® o durante los estudios clínicos post-mercadeo con uno de los componentes individuales. Los eventos adversos reportados por uso de ZINTREPID® son consistentes a aquellos previamente reportados por ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: evaluación anormal de la función del hígado

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia y anemia.

Trastorno del sistema nervioso: neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino: Tos y enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluido rash, urticaria, anafilaxis, angioedema y eritema multiforme.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatía/rabdomiólisis (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por inmunidad (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa mejora con agentes inmunosupresores (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor.

Trastornos Hepato-biliares: hepatitis/ictericia; falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor y seno: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Un aparente síndrome de hipersensibilidad ha sido reportado raramente, el cual ha incluido algunas de las siguientes características: Angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, incremento del ESR, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, ruboración, disnea y malestar.

Ha habido raros reportes post-mercadeo de daño cognitivo (p.ej., pérdida de memoria, olvido, amnesia, daño de la memoria, confusión) asociados con el uso de las estatinas. Estos eventos cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Los reportes generalmente no son graves, y son reversibles con la discontinuación de las estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, de placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones importantes ($> 3 \times \text{ULN}$, consecutivo) de transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron 0,6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No hubo aumentos de CPK $> 10 \times \text{ULN}$ en ningún grupo de tratamiento en el estudio.

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados, de administración concomitante, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST $> 3 \times \text{ULN}$, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con ZINTREPID®. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y regresaron al valor inicial al suspender o al continuar el tratamiento. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

Se observaron aumentos clínicamente importantes de CK ($> 10 \times \text{ULN}$) en 0.2% de los pacientes tratados con ZINTREPID®.

Se ha reportado el incremento en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos.

ZINTREPID®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

ZINTREPID® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina. Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis. Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:
Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de ZINTREPID®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contienen cobicistat) está contraindicado. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles. (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados ZINTREPID® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de ZINTREPID® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de ZINTREPID® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con ZINTREPID® (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) del total de Ezetimiba (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). La reducción de C-LDL incremental debido a la adición de ZINTREPID® a colestiramina puede ser disminuido por esta interacción.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con ZINTREPID®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía. (Ver V. CONTRAINDICACIONES; VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rhabdomiólisis).

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID® (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN; VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de ZINTREPID® (10/20 mg diarios por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%). Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y ZINTREPID® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con ZINTREPID® (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Anticoagulantes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con ZINTREPID® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de ZINTREPID®, se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El efecto de ZINTREPID® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente significativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

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

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación en reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 12-2018**
- **Información para Prescribir Versión 12-2018**

Nueva dosificación

Dosificación y Administración

“El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir ZINTREPID® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con ZINTREPID®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. ZINTREPID® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de ZINTREPID®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. Debido al incremento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, particularmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 10/80 mg de ZINTREPID® se debe restringir a los pacientes que hayan estado tomando ZINTREPID® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche. La dosis de 10/80 mg solamente es recomendada cuando se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de ZINTREPID® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de ZINTREPID® cuando es utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de ZINTREPID® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40 mg/día o 10/80 mg/día en la noche. La dosis de 10/80 mg aplica únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En esos pacientes ZINTREPID® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con ZINTREPID®, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con ZINTREPID® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con ZINTREPID® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coadministración con otros medicamentos

ZINTREPID® se debe administrar ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con ZINTREPID®, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con ZINTREPID®, las dosis de ZINTREPID® no deben exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de ZINTREPID® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto, la combinación de ZINTREPID® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes.**
- **Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.**
- **Embarazo y lactancia.**
- **Cuando se administre ZINTREPID® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.**
- **Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).**
- **Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.**

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando se administre ZINTREPID® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Miopatía/ Rabdomiólisis

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X del límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. (Por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías transportadoras. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg en comparación con otros tratamientos con estatinas con una eficacia similar o mayor para disminuir la C-LDL y en comparación con dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de ZINTREPID® se debe usar solo en pacientes que hayan estado tomando ZINTREPID® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. En pacientes que toman una dosis de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ZINTREPID® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ZINTREPID® o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con ZINTREPID®, o aquellos cuya dosis de ZINTREPID® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con ZINTREPID® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les discontinuó rápidamente del tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con ZINTREPID® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están valorados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes que toman ZINTREPID® merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con ZINTREPID® debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de VYTORIN (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir ZINTREPID® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para ZINTREPID® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para ZINTREPID® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times \text{ULN}$ y $< 10 \times \text{ULN}$ sobre dos ocasiones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de ZINTREPID® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para ZINTREPID® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico fue China, se debe tener precaución cuando se prescribe ZINTREPID® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

- Debido a que ZINTREPID® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de ZINTREPID® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con ZINTREPID® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con ZINTREPID® está contraindicado.

Otros medicamentos:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis. No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, ZINTREPID® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de ZINTREPID® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.
- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- **Bloqueadores de los canales de calcio**
 - **Verapamilo o Diltiazem:** Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
 - **Amlodipino:** En un estudio clínico, los pacientes tratados con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- **Lomitapide:** La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del CYP3A4 moderado concomitantemente con ZINTREPID®, particularmente las dosis más altas de ZINTREPID®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante ZINTREPID® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID®.

2. **Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado ZINTREPID® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de ZINTREPID® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe ZINTREPID® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe ZINTREPID® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de ZINTREPID® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de ZINTREPID® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina (≥ 1 g/día):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40mg/día con o

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropirant 2g/40 mg de liberación prolongada. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, debido a que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de ZINTREPID® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes asiáticos.

- **Daptomicina:** Se han observado informes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa administrados concomitantemente con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente ZINTREPID® en pacientes que toman daptomicina.
- **Anticoagulantes:** Si ZINTREPID® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Ratio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir ZINTREPID® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para ZINTREPID® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico controlado en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de ZINTREPID® 10/20 mg diarios (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 0.7% para ZINTREPID® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático (LFTs, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento con ZINTREPID®, y después cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes tratados con la dosis de 10/80 mg deben ser periódicamente monitoreados (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan a 3 X ULN y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-mercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ZINTREPID®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie ZINTREPID®.

ZINTREPID® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de ZINTREPID®.

Insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con ZINTREPID® a esos pacientes.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

Se ha evaluado la seguridad de ZINTREPID® (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de ZINTREPID®) en estudios clínicos en aproximadamente 12000 pacientes. ZINTREPID® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando ZINTREPID® (n=2404) con una mayor incidencia que el placebo (n=1340):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST; Incremento de la creatinaquinasa CK sanguínea

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento del ácido úrico sanguíneo; incremento de la gamma-glutamyltransferasa; incremento de la razón normalizada internacional, presencia de proteínas en la orina, disminución de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, flatulencias, náuseas y vómito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

No comunes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias músculoesqueléticas, dolor en el cuello, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: desórdenes del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso fueron reportadas en pacientes tomando ZINTREPID® (n=9595) con una mayor incidencia que con administración de estatinas solas (n=8883):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST.

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento de la CPK sanguínea; incremento de la gamma-glutamyltransferasa.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Distensión abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico y vomito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

Comunes: mialgia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No comunes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculoesquelético, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: insomnio.

ZINTREPID® coadministrado con fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado en administración concomitante de ZINTREPID® y Fenofibrato, fue consistente con aquel reportado por ZINTREPID® y/o fenofibrato solo.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio realizado con pacientes adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, (n=248), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con ZINTREPID® fue similar al realizado en pacientes adultos con ZINTREPID®.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que involucró a 18.144 pacientes tratados con ZINTREPID® 10/40 mg (n=9067; de quienes al 6% se les aumentó la dosis a ZINTREPID® 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9077; de quienes al 27% se le aumentó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del periodo de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de discontinuación debido a experiencias adversas fueron de 10,6% para los pacientes tratados con ZINTREPID® y 10,1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue de 0,2% para ZINTREPID® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para ZINTREPID® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para ZINTREPID® y 2,3% para simvastatina. Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se reportaron en 3,1% frente a 3,5% de los pacientes asignados a ZINTREPID® y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) se diagnosticó durante el estudio en 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio SHARP, involucrando cerca de 9000 pacientes tratados con ZINTREPID® 10/20 mg diarios (n=4650), o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento promedio de 4.9 años. En este estudio, fueron tenidos en cuenta solo eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento debido a algún evento adverso. Las tasas de deserción del tratamiento debido a eventos adversos fueron comparables (10.4% en pacientes tratados con ZINTREPID®, 9.8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2% en pacientes tratados con ZINTREPID® y 0.1% en pacientes tratados con placebo. La elevación sucesiva de transaminasas (> 3 X ULN) ocurrió en 0.7% de los pacientes tratados con ZINTREPID®, comparado con 0.6% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio no hubo incremento estadístico significativo en la incidencia de eventos adversos predeterminados, incluyendo cáncer (9.4% para ZINTREPID®, 9.5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia post-mercadeo

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después del mercadeo de ZINTREPID® o durante los estudios clínicos post-mercadeo con uno de los componentes individuales. Los eventos adversos reportados por uso de ZINTREPID® son consistentes a aquellos previamente reportados por ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: evaluación anormal de la función del hígado

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia y anemia.

Trastorno del sistema nervioso: neuropatía periférica.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino: Tos y enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluido rash, urticaria, anafilaxis, angioedema y eritema multiforme.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatía/rabdomiólisis.

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por inmunidad (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa mejora con agentes inmunosupresores.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor.

Trastornos Hepato-biliares: hepatitis/ictericia; falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor y seno: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Un aparente síndrome de hipersensibilidad ha sido reportado raramente, el cual ha incluido algunas de las siguientes características: Angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, incremento del ESR, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, ruboración, disnea y malestar.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido raros reportes post-mercadeo de daño cognitivo (p.ej., pérdida de memoria, olvido, amnesia, daño de la memoria, confusión) asociados con el uso de las estatinas. Estos eventos cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Los reportes generalmente no son graves, y son reversibles con la discontinuación de las estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, de placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones importantes ($> 3 \times \text{ULN}$, consecutivo) de transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron 0,6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente. No hubo aumentos de CPK $> 10 \times \text{ULN}$ en ningún grupo de tratamiento en el estudio.

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados, de administración concomitante, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST $> 3 \times \text{ULN}$, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con ZINTREPID®. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y regresaron al valor inicial al suspender o al continuar el tratamiento.

Se observaron aumentos clínicamente importantes de CK ($> 10 \times \text{ULN}$) en 0.2% de los pacientes tratados con ZINTREPID®.

Se ha reportado el incremento en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos.

ZINTREPID®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

ZINTREPID® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rabdomiólisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:
Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de ZINTREPID®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contienen cobicistat) está contraindicado.

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola.

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados ZINTREPID® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros fibratos: La seguridad y efectividad de ZINTREPID® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de ZINTREPID® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con ZINTREPID®.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) del total de Ezetimiba (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). La reducción de C-LDL incremental debido a la adición de ZINTREPID® a colestiramina puede ser disminuido por esta interacción.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con ZINTREPID®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ZINTREPID®.

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de ZINTREPID® (10/20 mg diarios por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina.

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y ZINTREPID® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con ZINTREPID®.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con ZINTREPID® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de ZINTREPID®, se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de ZINTREPID® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente significativa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.2 CLAVULIN JUNIOR 12H (POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL)

Expediente : 224493
Radicado : 20191032095
Fecha : 22/02/2019
Interesado : GSK Colombia

Composición: Cada frasco de vidrio contiene Amoxicilina Trihidrato equivalente a Amoxicilina 8 g + Clavulanato de Potasio equivalente a Ácido Clavulanico 0,00140 g

Forma farmacéutica: Polvo para Reconstituir a Suspensión Oral

Indicaciones:

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Clavulin (228/5 ml y 457mg/5 ml) en suspensión, para administración oral dos veces al día, se indica en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, posiblemente ocasionadas por cepas productoras de betalactamasas con resistencia a la amoxicilina, en los siguientes sitios. En otras situaciones, debe considerarse el uso de amoxicilina sola. § infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de oídos, nariz y garganta) p.ej., amigdalitis recurrente, sinusitis, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. § infecciones de las vías urinarias p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis § infecciones cutáneas y de las partes blandas, p.ej., celulitis, picaduras de animales. § infecciones dentales p.ej., abscesos dentales severos con celulitis difusa. La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo (para mayor información véase propiedades farmacológicas y farmacodinamia). Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina, como por microorganismos productores de b-lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación clavulin, pueden tratarse con clavulin 228 mg/5 ml y 457mg/5 ml en suspensión. Para tratar estas infecciones no se requiere algún otro antibiótico resistente a las betalactamasas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin

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
- Inserto Versión GDS25-IP13
- Información para Prescribir Versión GDS25-IP13

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal, así como de la severidad de la infección.

Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Con el fin de minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.

La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Las presentaciones en frasco de CLAVULIN para suspensión pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico. Para la preparación de la suspensión, véase Instrucciones de uso/manejo.

La dosis usual diaria recomendada es:

- Dosis más baja: 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones de grado leve a moderado (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., amigdalitis recurrente, infecciones de las vías respiratorias inferiores e infecciones cutáneas y de las partes blandas)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dosis más alta: 45/6.4 a 70/10 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones más graves (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., otitis media y sinusitis, infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., bronconeumonía, e infecciones de las vías urinarias)
- No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 45/6.4 mg/kg/día en niños menores de 2 años.
- No hay datos clínicos para CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL que permitan hacer recomendaciones de dosificación para niños menores de 2 meses de edad.

La siguiente tabla proporciona una guía de dosis para la administración en niños.

Niños de 2 años de edad en adelante

CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)
12 a 16	5	10
17 a 26	10	15

CLAVULIN suspensión de 457 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)
12 a 16	2.5	5
17 a 26	5	7.5
27 a 35	7.5	10
36 a < 40	10	12.5

Niños de 2 meses-a menos de 2 años de edad

CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
2	0.3	0.6
3	0.5	0.8

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
4	0.6	1.1
5	0.8	1.4
6	0.9	1.7
7	1.1	2.0
8	1.3	2.3
9	1.4	2.5
10	1.6	2.8
11	1.7	3.1
12	1.9	3.4
13	2.0	3.7
14	2.2	3.9
15	2.3	4.2

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30 mL/minuto.

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares. Hasta la fecha, no existe evidencia suficiente para establecer una recomendación de dosificación

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal, así como de la severidad de la infección.

Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Con el fin de minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.

La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Las presentaciones en frasco de CLAVULIN para suspensión pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico. Para la preparación de la suspensión.

La dosis usual diaria recomendada es:

- Dosis más baja: 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones de grado leve a moderado (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., amigdalitis recurrente e infecciones cutáneas y de las partes blandas)
- Dosis más alta: 45/6.4 a 70/10 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones más graves (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., otitis media y sinusitis, infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., bronconeumonía, e infecciones de las vías urinarias)
- No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 45/6.4 mg/kg/día en niños menores de 2 años.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No hay datos clínicos para CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL que permitan hacer recomendaciones de dosificación para niños menores de 2 meses de edad.

La siguiente tabla proporciona una guía de dosis para la administración en niños.

Niños de 2 años de edad en adelante

CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)
12 a 16	5	10
17 a 26	10	15

CLAVULIN suspensión de 457 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)
12 a 16	2.5	5
17 a 26	5	7.5
27 a 35	7.5	10
36 a < 40	10	12.5

Niños de 2 meses-a menos de 2 años de edad

CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
2	0.3	0.6
3	0.5	0.8
4	0.6	1.1
5	0.8	1.4
6	0.9	1.7
7	1.1	2.0

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
8	1.3	2.3
9	1.4	2.5
10	1.6	2.8
11	1.7	3.1
12	1.9	3.4
13	2.0	3.7
14	2.2	3.9
15	2.3	4.2

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30 mL/minuto.

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares. Hasta la fecha, no existe evidencia suficiente para establecer una recomendación de dosificación

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustar al presente concepto.

3.1.9.3. FIRMAGON® 80MG FIRMAGON® 120MG

Expediente : 20007778 / 20062725

Radicado : 20191032844 / 20191032851

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 25/20/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 80 mg de Degarelix Acetato
- Cada vial contiene 120 mg de Degarelix Acetato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) indicado para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormona-dependiente

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al degarelix o cualquiera de sus excipientes. Firmagon no está indicado para mujeres ni pacientes pediátricos. Asimismo, firmagon puede causar daño fetal si se administrara a una mujer embarazada debido a sus efectos farmacológicos.

Precauciones y advertencias

Efectos sobre el intervalo qt/qtC

El tratamiento prologando de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo qt.

Los médicos deben considerar si los beneficios de una terapia de privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores base de qtc >450 mseg. (por ejemplo, la prolongación qt congénita) y en los pacientes que tomaban medicamentos antiarrítmicos clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Un minucioso estudio de qt en hombres sanos mostró que no hubo un efecto intrínseco de degarelix en el intervalo qt / qtc.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con sospecha de enfermedad hepática o enfermedad hepática diagnosticada no han sido incluidos en los ensayos clínicos a largo plazo con degarelix. Se han observado incrementos moderados pero transitorios en la alt y ast

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sin aumento de la bilirrubina o manifestaciones clínicas. En estos pacientes se recomienda el monitoreo de la función hepática durante el tratamiento. Se ha investigado la farmacocinética de degarelix tras la administración de una dosis intravenosa única en pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de degarelix en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Hipersensibilidad

No se ha estudiado el uso de degarelix en pacientes con historial de asma grave no tratada, reacciones anafilácticas ni urticaria o angioedema severos.

Cambios en la densidad ósea

Se ha descrito en la literatura médica una disminución de la densidad ósea en varones orquiectomizados o en pacientes tratados con agonistas de la gnrh. Esto permite predecir que el tratamiento prolongado de supresión androgénica produce cambios en la densidad ósea. No se ha determinado la densidad ósea durante el tratamiento con degarelix.

Tolerancia a la glucosa

Se ha observado una disminución en la tolerancia a la glucosa en varones orquiectomizados o tratados con agonistas de la gnrh. Puede ocurrir un desarrollo o empeoramiento de la diabetes, por lo que los pacientes diabéticos que sigan un tratamiento de deprivación androgénica requerirán un monitoreo más frecuente de la glucosa sanguínea. No se ha estudiado el efecto de degarelix sobre los niveles de insulina o glucosa.

Enfermedad cardiovascular

En la literatura médica se han reportado enfermedades cardiovasculares como ser infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes bajo terapia de deprivación androgénica. Por lo tanto, deben tomarse en consideración todos los factores de riesgo cardiovascular.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Embarazo y lactancia

Firmagon no tiene indicaciones relevantes para su uso en mujeres.

Fertilidad

Firmagon puede inhibir la fertilidad masculina mientras tanto se mantenga la supresión de la testosterona.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de firmagon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o despreciable. La fatiga y el mareo son reacciones adversas frecuentes que podrían influir la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Abril 2014 aprobado en Resolución 2014034539
- Información para Prescribir Versión 10/2014

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento-administración mensual
240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas de 120 mg cada una.	80 mg administrados en una inyección subcutánea.

La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis de inicio.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto terapéutico de degarelix deberá ser monitoreado mediante parámetros clínicos y los niveles plasmáticos de antígeno prostático específico (PSA). En ensayos clínicos se ha demostrado que la supresión de testosterona (T) sucede inmediatamente después de la administración de la dosis de inicio, de tal manera que un 96% de los pacientes presentan niveles de testosterona séricos similares a los obtenidos mediante castración médica ($T \leq 0.5$ ng/ml) a los tres días y un 100% un mes después de la administración. El tratamiento a largo plazo con la dosis de mantenimiento hasta un año, muestra que el 97 % de los pacientes mantienen la supresión de los niveles de testosterona ($T \leq 0.5$ ng/ml).

En el caso de que aparezca una respuesta subóptima en los pacientes, se confirmará que los niveles plasmáticos de testosterona continúan estando en niveles de supresión.

Debido que FIRMAGON no produce picos de testosterona, no es necesario añadir antiandrógenos como protección contra éstos al inicio del tratamiento.

Método de administración

FIRMAGON es únicamente para uso subcutáneo, no administrar por vía intravenosa. FIRMAGON se administra como una inyección subcutánea en la región abdominal. Como con otros fármacos administrados por inyección subcutánea, el lugar de la inyección debe variar periódicamente. Las inyecciones deben administrarse en las zonas donde el paciente no esté expuesto a presión, por ejemplo, alrededor del cinturón o de la cintura o cerca de las costillas.

FIRMAGON se suministra en forma de polvo para reconstituirse con agua para inyección.

El procedimiento de reconstitución debe ser cuidadosamente seguido, consulte las instrucciones en la Sección 6.6.

No se recomienda la administración de otras concentraciones. La solución reconstituida debe ser un líquido transparente, libre de materia no disuelta.

Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos pacientes que presenten un cuadro de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada (ver sección 5.2). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución.

No hay alguna indicación aplicable para FIRMAGON en mujeres, niños y adolescentes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

FIRMAGON no está indicado en mujeres ni en pacientes pediátricos. Además, debido a sus efectos farmacológicos FIRMAGON puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el intervalo QT/QTc

El tratamiento prologando de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. (Ver Farmacología clínica, farmacodinámica).

Los médicos deben considerar si los beneficios de una terapia de privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores base de QTc >450 mseg. (por ejemplo, la prolongación QT congénita) y en los pacientes que tomaban medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Un minucioso estudio de QT en hombres sanos mostró que no hubo un efecto intrínseco de degarelix en el intervalo QT / QTc.

Vía de administración

FIRMAGON es sólo para la administración subcutánea y no debe ser administrado por vía intravenosa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron más frecuentemente durante el tratamiento con FIRMAGON en el ensayo confirmatorio de fase 3 se debieron a los efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona, incluyendo sofocos y aumento de peso (registrado, respectivamente, en un 25% y un 7%, de los pacientes que recibieron tratamiento durante un año), o efectos adversos en el lugar de inyección.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos reportados en el lugar de la inyección fueron fundamentalmente dolor y eritema, reportadas en un 28% y 17% de los pacientes, respectivamente; de forma menos frecuente se reportó edema (6%), induración (4%) y nódulos (3%). Estas reacciones ocurrieron principalmente tras la administración de la dosis de inicio, mientras que para el tratamiento de mantenimiento la incidencia de estas reacciones por cada 100 inyecciones fue: 3 para el dolor y <1 por eritema, edema, nódulo e induración. Las reacciones reportadas fueron en su mayoría transitorias, de intensidad de leve a moderada y que produjeron muy pocos abandonos (<1%).

Reacciones graves en el lugar de la inyección fueron muy raras, tales como la infección del sitio de inyección, absceso en el sitio de inyección o necrosis en el sitio de inyección que podría requerir tratamiento quirúrgico /drenaje quirúrgico.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a < 1/100), raras ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000) y muy raras (<1/10,000)

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ y <1/10	Poco frecuente $\geq 1/1000$ y < 1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución de hemoglobina
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Pérdida de libido
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza	
Trastornos vasculares	Sofocamiento*		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, estreñimiento	Diarrea
Trastornos hepatobiliares		Incremento de Transaminasas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudor nocturno	Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.			Disfunción eréctil, atrofia testicular,

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones adversas en el sitio de inyección	Escalofríos, fiebre, astenia, fatiga	Enfermedad tipo influenza
Investigaciones		Aumento de peso*	

*Consecuencia fisiológica de la supresión de la testosterona.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, urticaria y angioedema, han sido raramente reportadas tras la comercialización con FIRMAGON.

Cambios en la densidad ósea:

Se ha descrito en la literatura médica una disminución de la densidad ósea en varones orquiectomizados o en pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Esto permite anticipar que el tratamiento prolongado de supresión androgénica produce cambios en la densidad ósea.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales para investigar la interacción fármaco-fármaco.

Degarelix no es un sustrato para el sistema CYP450 humano y no se ha demostrado que induzca o inhiba el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5 en gran medida in-vitro. Además, degarelix no interactúa con ninguno de los relevantes transportadores de medicamentos de absorción y evacuación analizados. Por lo tanto, interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármaco-fármaco son poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión Abril 2014 aprobado en Resolución 2014034539**
- **Información para Prescribir Versión 10/2014**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento- administración mensual
240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas de 120 mg cada una.	80 mg administrados en una inyección subcutánea.

La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis de inicio.

El efecto terapéutico de degarelix deberá ser monitoreado mediante parámetros clínicos y los niveles plasmáticos de antígeno prostático específico (PSA). En ensayos clínicos se ha demostrado que la supresión de testosterona (T) sucede inmediatamente después de la administración de la dosis de inicio, de tal manera que un 96% de los pacientes presentan niveles de testosterona séricos similares a los obtenidos mediante castración médica ($T \leq 0.5$ ng/ml) a los tres días y un 100% un mes después de la administración. El tratamiento a largo plazo con la dosis de mantenimiento hasta un año, muestra que el 97 % de los pacientes mantienen la supresión de los niveles de testosterona ($T \leq 0.5$ ng/ml). En el caso de que aparezca una respuesta subóptima en los pacientes, se confirmará que los niveles plasmáticos de testosterona continúan estando en niveles de supresión.

Debido que FIRMAGON no produce picos de testosterona, no es necesario añadir antiandrógenos como protección contra éstos al inicio del tratamiento.

Método de administración

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



FIRMAGON es únicamente para uso subcutáneo, no administrar por vía intravenosa.

FIRMAGON se administra como una inyección subcutánea en la región abdominal. Como con otros fármacos administrados por inyección subcutánea, el lugar de la inyección debe variar periódicamente. Las inyecciones deben administrarse en las zonas donde el paciente no esté expuesto a presión, por ejemplo, alrededor del cinturón o de la cintura o cerca de las costillas.

FIRMAGON se suministra en forma de polvo para reconstituirse con agua para inyección.

El procedimiento de reconstitución debe ser cuidadosamente seguido, consulte las instrucciones en la Sección 6.6.

No se recomienda la administración de otras concentraciones. La solución reconstituida debe ser un líquido transparente, libre de materia no disuelta.

Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos pacientes que presenten un cuadro de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución.

No hay alguna indicación aplicable para FIRMAGON en mujeres, niños y adolescentes.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

FIRMAGON no está indicado en mujeres ni en pacientes pediátricos. Además, debido a sus efectos farmacológicos FIRMAGON puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el intervalo QT/QTc

El tratamiento prologando de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. (Ver Farmacología clínica, farmacodinámica).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben considerar si los beneficios de una terapia de privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores base de QTc >450 mseg. (por ejemplo, la prolongación QT congénita) y en los pacientes que tomaban medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Un minucioso estudio de QT en hombres sanos mostró que no hubo un efecto intrínseco de degarelix en el intervalo QT / QTc.

Vía de administración

FIRMAGON es sólo para la administración subcutánea y no debe ser administrado por vía intravenosa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron más frecuentemente durante el tratamiento con FIRMAGON en el ensayo confirmatorio de fase 3 se debieron a los efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona, incluyendo sofocos y aumento de peso (registrado, respectivamente, en un 25% y un 7%, de los pacientes que recibieron tratamiento durante un año), o efectos adversos en el lugar de inyección.

Los efectos adversos reportados en el lugar de la inyección fueron fundamentalmente dolor y eritema, reportadas en un 28% y 17% de los pacientes, respectivamente; de forma menos frecuente se reportó edema (6%), induración (4%) y nódulos (3%). Estas reacciones ocurrieron principalmente tras la administración de la dosis de inicio, mientras que para el tratamiento de mantenimiento la incidencia de estas reacciones por cada 100 inyecciones fue: 3 para el dolor y <1 por eritema, edema, nódulo e induración. Las reacciones reportadas fueron en su mayoría transitorias, de intensidad de leve a moderada y que produjeron muy pocos abandonos (<1%).

Reacciones graves en el lugar de la inyección fueron muy raras, tales como la infección del sitio de inyección, absceso en el sitio de inyección o necrosis en el sitio de inyección que podría requerir tratamiento quirúrgico /drenaje quirúrgico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$)

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución de hemoglobina
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Pérdida de libido
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza	
Trastornos vasculares	Sofocamiento*		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, estreñimiento	Diarrea
Trastornos hepatobiliares		Incremento de Transaminasas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudor nocturno	Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.			Disfunción eréctil, atrofia testicular, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones adversas en el sitio de inyección	Escalofríos, fiebre, astenia, fatiga	Enfermedad tipo influenza
Investigaciones		Aumento de peso*	

*Consecuencia fisiológica de la supresión de la testosterona.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, urticaria y angioedema, han sido raramente reportadas tras la comercialización con FIRMAGON.

Cambios en la densidad ósea:

Se ha descrito en la literatura médica una disminución de la densidad ósea en varones orquiectomizados o en pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Esto permite anticipar que el tratamiento prolongado de supresión androgénica produce cambios en la densidad ósea.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales para investigar la interacción fármaco-fármaco.

Degarelix no es un sustrato para el sistema CYP450 humano y no se ha demostrado que induzca o inhiba el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5 en gran medida in-vitro. Además, degarelix no interactúa con ninguno de los relevantes transportadores de medicamentos de absorción y evacuación analizados. Por lo tanto, interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármaco-fármaco son poco probables.

3.1.9.4. CLAVULIN 500MG TABLETAS CLAVULIN SUSPENSION 250

Expediente : 32566 / 32820
Radicado : 20191034426 / 20191034429
Fecha : 26/02/2019
Interesado : GSK Colombia

Composición:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta contiene Amoxicilina Trihidrato equivalente a Amoxicilina 500mg + Clavulanato de Potasio equivalente a Ácido Clavulánico 125mg
- Cada frasco contiene Amoxicilina (como Amoxicilina Trihidrato) 5g + Ácido Clavulánico (como Clavulanato de Potasio) 1,25g

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Polvo para Reconstituir a Suspensión Oral

Indicaciones:

Nuevas indicaciones: clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que comúnmente se presentan en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de β -lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina trihidratada para que así pueda abarcar un mayor número de organismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos. Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Las formulaciones orales de clavulin, para un régimen de dosificación de tres veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:- infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.- infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.- infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.- infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.- infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.- infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares- otras infecciones, p.ej., sepsis intrabdominal. La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo. Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada pueden tratarse con la formulación clavulin, debido a su contenido de amoxicilina trihidratada. Por tanto, las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada, como por microorganismos productores de β -lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación clavulin, pueden tratarse con clavulin.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad grave y ocasionalmente mortal (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con clavulin debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) Y manejo de vías respiratorias (incluyendo la intubación).

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en inr) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de clavulin siguiendo las recomendaciones de la sección dosis y administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida.

Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada

Las formulaciones clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria

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

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS25-IP15
- Información para Prescribir Versión GDS25-IP15

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección

Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión. La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral. Las suspensiones de CLAVULIN pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico. Para la preparación de las suspensiones, véase Instrucciones de uso/manejo.

Adultos y niños mayores de 12 años de edad

No se recomienda el uso de CLAVULIN tabletas en niños de 12 años o menores.

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones severas	Una tableta de CLAVULIN 500 mg administrada cada 8 horas.
---------------------	---

Niños

La dosis diaria recomendada usual es:

- Dosis más baja: 20/5 a 40/10 mg/kg/día divididos en tres dosis para infecciones de leves a moderadas (infecciones de vías respiratorias superiores, por ejemplo, amigdalitis recurrente, infecciones respiratorias bajas e infecciones en la piel y tejidos suaves).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dosis más alta: 40/10 a 60/15 mg/kg/día divididos en tres dosis para el tratamiento de infecciones más serias (infecciones de vías respiratorias superiores, por ejemplo, otitis media y sinusitis, infecciones de vías respiratorias inferiores, por ejemplo, bronconeumonía, e infecciones de vías urinarias).

No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 40/10 mg/kg/día en niños menores de 2 años.

Las tablas siguientes proporcionan una guía de dosificación para niños.

Niños de 2 años en adelante

CLAVULIN suspensión de 250 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 8 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 8 horas)
13 a 18	2.5	5
19 a 28	5	7.5
29 a 37	7.5	10
38 a < 40.0	10	12.5

Niños menores de 2 años

CLAVULIN suspensión de 250 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Dosis más bajas de 20/5 mg/kg/día (mL cada 8 horas)	Dosis más altas de 40/10 mg/kg/día (mL cada 8 horas)
1	0.1	0.3
2	0.3	0.5
3	0.4	0.8
4	0.5	1.1
5	0.7	1.3
6	0.8	1.6
7	0.9	1.9
8	1.1	2.1
9	1.2	2.4
10	1.3	2.7
11	1.5	2.9
12	1.6	3.2
13	1.7	3.5
14	1.9	3.7

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



15

2.0

4.0

Insuficiencia Renal

Adultos

Los ajustes de la dosis se basan en el nivel de amoxicilina recomendado máximo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 12 horas.
CrCl < 10 mL/minuto	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 24 horas.
Hemodiálisis	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 24 horas, más una dosis adicional durante la diálisis, que se deberá repetir al término de la diálisis (debido a que las concentraciones séricas tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico disminuyen).

Niños

Los ajustes de la dosis se basan en el nivel de amoxicilina recomendado máximo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	15/3.75 mg/kg cada 12 horas (máximo 500/125 mg cada 12 horas).
CrCl < 10 mL/minuto	15/3.75 mg/kg cada 24 horas (máximo 500/125 mg).
Hemodiálisis	15/3.75 mg/kg cada 24 horas. Antes de la hemodiálisis, se deben administrar 15/3.75 mg/kg. Con el fin de restaurar los niveles del medicamento en circulación, se deben administrar 15/3.75 mg/kg después de la hemodiálisis.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible y convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales

Adultos:

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Niños:

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede ser removida con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT (por su sigla en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión. La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Las suspensiones de CLAVULIN pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico.

Adultos y niños mayores de 12 años de edad

No se recomienda el uso de CLAVULIN tabletas en niños de 12 años o menores.

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones severas	Una tableta de CLAVULIN 500 mg administrada cada 8 horas.
----------------------------	--

Niños

La dosis diaria recomendada usual es:

- Dosis más baja: 20/5 a 40/10 mg/kg/día divididos en tres dosis para infecciones de leves a moderadas (infecciones de vías respiratorias superiores, por ejemplo, amigdalitis recurrente e infecciones en la piel y tejidos suaves).
- Dosis más alta: 40/10 a 60/15 mg/kg/día divididos en tres dosis para el tratamiento de infecciones más serias (infecciones de vías respiratorias superiores, por ejemplo, otitis media y sinusitis, infecciones de vías respiratorias inferiores, por ejemplo, bronconeumonía, e infecciones de vías urinarias).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 40/10 mg/kg/día en niños menores de 2 años.

Las tablas siguientes proporcionan una guía de dosificación para niños.

Niños de 2 años en adelante

CLAVULIN suspensión de 250 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Para el rango de dosis más bajas (mL cada 8 horas)	Para el rango de dosis más altas (mL cada 8 horas)
13 a 18	2.5	5
19 a 28	5	7.5
29 a 37	7.5	10
38 a < 40.0	10	12.5

Niños menores de 2 años

CLAVULIN suspensión de 250 mg/5 mL		
Peso corporal (kg)	Dosis más bajas de 20/5 mg/kg/día (mL cada 8 horas)	Dosis más altas de 40/10 mg/kg/día (mL cada 8 horas)
1	0.1	0.3
2	0.3	0.5
3	0.4	0.8
4	0.5	1.1
5	0.7	1.3
6	0.8	1.6
7	0.9	1.9
8	1.1	2.1
9	1.2	2.4
10	1.3	2.7
11	1.5	2.9
12	1.6	3.2
13	1.7	3.5
14	1.9	3.7
15	2.0	4.0

Insuficiencia Renal

Adultos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los ajustes de la dosis se basan en el nivel de amoxicilina recomendado máximo.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 12 horas.
CrCl < 10 mL/minuto	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 24 horas.
Hemodiálisis	La dosis recomendada usual de CLAVULIN de 500 mg tabletas administrada cada 24 horas, más una dosis adicional durante la diálisis, que se deberá repetir al término de la diálisis (debido a que las concentraciones séricas tanto de amoxicilina como de ácido clavulánico disminuyen).

Niños

Los ajustes de la dosis se basan en el nivel de amoxicilina recomendado máximo.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	15/3.75 mg/kg cada 12 horas (máximo 500/125 mg cada 12 horas).
CrCl < 10 mL/minuto	15/3.75 mg/kg cada 24 horas (máximo 500/125 mg).
Hemodiálisis	15/3.75 mg/kg cada 24 horas. Antes de la hemodiálisis, se deben administrar 15/3.75 mg/kg. Con el fin de restaurar los niveles del medicamento en circulación, se deben administrar 15/3.75 mg/kg después de la hemodiálisis.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

Nuevas reacciones adversas

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común **Candidiasis mucocutánea**

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros **Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles**

Muy raros **Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina**

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros **Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.**

Trastornos del sistema nervioso

No comunes **Mareos, cefalea**

Muy raros **Hiperactividad reversible y convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.**

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos:

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Niños:

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica).

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede ser removida con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT (por su sigla en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.5. VYTORIN ® 10/10MG
VYTORIN ® 10/20MG
VYTORIN ® 10/40MG
VYTORIN ® 10/80MG**

Expediente : 19951296 / 19951298 / 19951299 / 19951301
Radicado : 20191028431 / 20191028432 / 20191028435 / 20191028437
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba y 10 mg de Simvastatina
- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba y 20 mg de Simvastatina
- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba y 40 mg de Simvastatina
- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba y 80 mg de Simvastatina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria.

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (c total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-ldl), apolipoproteína b (apo b), triglicéridos (tg), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (c-no hdl), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-hdl) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar fenofibrato a vytorin® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en tg y c-no hdl y aumento en el c-hdl.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh): reducción de los niveles de colesterol total y c-ldl en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hofh. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del ldl).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (ec).

Contraindicaciones:

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se administre vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (ck) por encima de 10x el límite superior normal (uln). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (>65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del ldl-c. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de ck >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de ck se resolvieron. Evaluaciones de ck periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de ck se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio reducción mejorada de los desenlaces: ensayo internacional sobre la eficacia de vytorin® (improve-it), 18.144 pacientes con ec se aleatorizaron para recibir vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln o dos observaciones consecutivas de ck ≥ 5 y < 10 veces el uln. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ uln y $< 10 \times$ uln sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o ck ≥ 10.000 u/l sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para vytorin® y del 0.1% para el placebo..

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, se debe tener precaución cuando se prescribe vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 12-2018
- Información para Prescribir Versión 12-2018

Nueva dosificación

Dosificación y administración

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir VYTORIN® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con VYTORIN®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. VYTORIN® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de VYTORIN®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. Debido al incremento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particularmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 10/80 mg de VYTORIN® se debe restringir a los pacientes que hayan estado tomando VYTORIN® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche. La dosis de 10/80 mg solamente es recomendada cuando se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de VYTORIN® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Coadministración con fenofibrato

La dosis de VYTORIN® cuando es utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de VYTORIN® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40 mg/día o 10/80 mg/día en la noche. La dosis de 10/80 mg aplica únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis). En esos pacientes VYTORIN® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con VYTORIN®, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con VYTORIN® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con VYTORIN® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Coadministración con otros medicamentos

VYTORIN® se debe administrar ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN®, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg/día. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con VYTORIN®, las dosis de VYTORIN® no deben exceder 10/40 mg/día (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La seguridad y efectividad de la administración de VYTORIN® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto, la combinación de VYTORIN® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (Ver VII. EMBARAZO y VIII. MADRES LACTANTES).
- Cuando se administre VYTORIN® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat) (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis y XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando se administre VYTORIN® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Miopatía/ Rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X del límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. (Por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías transportadoras (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg en comparación con otros tratamientos con estatinas con una eficacia similar o mayor para disminuir la C-LDL y en comparación con dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de VYTORIN® se debe usar solo en pacientes que hayan estado tomando VYTORIN 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. En pacientes que toman una dosis de VYTORIN® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de VYTORIN® o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco (Ver, IV. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inician tratamiento con VYTORIN®, o aquellos cuya dosis de VYTORIN® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les discontinuó rápidamente del tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron (Ver Sección XII. EFECTOS SECUNDARIOS). Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con VYTORIN®

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están valorados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes que toman VYTORIN® merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con VYTORIN® debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de VYTORIN (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir VYTORIN® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para VYTORIN® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ ULN y $< 10 \times$ ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS)

En un estudio clínico en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de VYTORIN® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para VYTORIN® y del 0.1% para el placebo. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico fue China, se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones Farmacológicas

- Debido a que VYTORIN® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de VYTORIN® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con VYTORIN® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con VYTORIN® está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos). No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, VYTORIN® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de VYTORIN® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.
- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

- **Bloqueadores de los canales de calcio**
 - **Verapamilo o Diltiazem:** Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos).
 - **Amlodipino:** En un estudio clínico, los pacientes tratados con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- **Lomitapide:** La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con VYTORIN®, particularmente las dosis más altas de VYTORIN®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante VYTORIN® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®.
- 3. **Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se ha estudiado; sin embargo, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras interacciones con medicamentos).

- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado VYTORIN® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de VYTORIN® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe VYTORIN® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS e Información para prescribir de fenofibrato).
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de VYTORIN® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de VYTORIN® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES).
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropirant 2g/40 mg de liberación prolongada. Dado que la única población Asiática evaluada en este

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio fue China, debido a que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de VYTORIN® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes asiáticos. (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

- Daptomicina: Se han observado informes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa administrados concomitantemente con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente VYTORIN® en pacientes que toman daptomicina (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Anticoagulantes: Si VYTORIN® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada (Ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$). (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS.)

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir VYTORIN® 10/40 mg diarios ($n=9067$) o simvastatina 40 mg diarios ($n=9077$). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para VYTORIN® y 2,3% para simvastatina. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS.).

En un estudio clínico controlado en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de VYTORIN® 10/20 mg diarios ($n=4650$) o placebo ($n=4620$) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 0.7% para VYTORIN® y del 0.6% para el placebo. (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático (LFTs, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN®, y después cuando esté

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente indicado. Los pacientes tratados con la dosis de 10/80 mg deben ser periódicamente monitoreados (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan a 3 X ULN y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ha habido raros reportes post-mercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie VYTORIN®.

VYTORIN® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con VYTORIN® a esos pacientes.

Nuevas reacciones adversas

Efectos secundarios

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN® (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de VYTORIN®) en estudios clínicos en aproximadamente 12000 pacientes. VYTORIN® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso del medicamento fueron reportadas en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tomando VYTORIN® (n=2404) con una mayor incidencia que el placebo (n=1340):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST; Incremento de la creatinaquinasa CK sanguínea

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento del ácido úrico sanguíneo; incremento de la gamma-glutamilttransferasa; incremento de la razón normalizada internacional, presencia de proteínas en la orina, disminución de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, flatulencias, náuseas y vómito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

No comunes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias músculoesqueléticas, dolor en el cuello, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: desórdenes del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN® (n=9595) con una mayor incidencia que con administración de estatinas solas (n=8883):

Investigaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Comunes: Incremento de ALT y/o AST.

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento de la CPK sanguínea; incremento de la gamma-glutamilttransferasa.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Distensión abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico y vomito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

Comunes: mialgia.

No comunes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculoesquelético, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: insomnio.

VYTORIN® coadministrado con fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado en administración concomitante de VYTORIN® y Fenofibrato, fue consistente con aquel reportado por VYTORIN® y/o fenofibrato solo.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio realizado con pacientes adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, (n=248), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con VYTORIN® fue similar al realizado en pacientes adultos con VYTORIN®. (Ver IX. USO PEDIÁTRICO).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que involucró a 18.144 pacientes tratados con VYTORIN® 10/40 mg (n=9067; de quienes al 6% se les aumentó la dosis a VYTORIN® 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9077; de quienes al 27% se le aumentó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del periodo de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de discontinuación debido a experiencias adversas fueron de 10,6% para los pacientes tratados con VYTORIN® y 10,1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue de 0,2% para VYTORIN® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para VYTORIN® y 2,3% para simvastatina. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.) Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se reportaron en 3,1% frente a 3,5% de los pacientes asignados a VYTORIN® y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) se diagnosticó durante el estudio en 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio SHARP, involucrando cerca de 9000 pacientes tratados con VYTORIN® 10/20 mg diarios (n=4650), o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento promedio de 4.9 años. En este estudio, fueron tenidos en cuenta solo eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento debido a algún evento adverso. Las tasas de deserción del tratamiento debido a eventos adversos fueron comparables (10.4% en pacientes tratados con VYTORIN®, 9.8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2% en pacientes tratados con VYTORIN® y 0.1% en pacientes tratados con placebo. La elevación sucesiva de transaminasas (> 3 X ULN) ocurrió en 0.7% de los pacientes tratados con VYTORIN®, comparado con 0.6% de los pacientes tratados con placebo (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En este estudio no hubo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incremento estadístico significativo en la incidencia de eventos adversos predeterminados, incluyendo cáncer (9.4% para VYTORIN®, 9.5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia post-mercadeo

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después del mercadeo de VYTORIN® o durante los estudios clínicos post-mercadeo con uno de los componentes individuales. Los eventos adversos reportados por uso de VYTORIN® son consistentes a aquellos previamente reportados por ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: evaluación anormal de la función del hígado

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia y anemia.

Trastorno del sistema nervioso: neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino: Tos y enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluido rash, urticaria, anafilaxis, angioedema y eritema multiforme.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatía/rabdomiólisis (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por inmunidad (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa mejora con agentes inmunosupresores (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos Hepato-biliares: hepatitis/ictericia; falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor y seno: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Un aparente síndrome de hipersensibilidad ha sido reportado raramente, el cual ha incluido algunas de las siguientes características: Angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, incremento del ESR, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, ruboración, disnea y malestar.

Ha habido raros reportes post-mercadeo de daño cognitivo (p.ej., pérdida de memoria, olvido, amnesia, daño de la memoria, confusión) asociados con el uso de las estatinas. Estos eventos cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Los reportes generalmente no son graves, y son reversibles con la discontinuación de las estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, de placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones importantes ($> 3 \times \text{ULN}$, consecutivo) de transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron 0,6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No hubo aumentos de CPK $> 10 \times \text{ULN}$ en ningún grupo de tratamiento en el estudio.

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados, de administración concomitante, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST $> 3 \times \text{ULN}$, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con VYTORIN®. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colestasis, y regresaron al valor inicial al suspender o al continuar el tratamiento. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

Se observaron aumentos clínicamente importantes de CK ($> 10 \times \text{ULN}$) en 0.2% de los pacientes tratados con VYTORIN®.

Se ha reportado el incremento en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos.

VYTORIN®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

VYTORIN® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de VYTORIN®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contienen cobicistat) está contraindicado. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles. (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Otras interacciones con medicamentos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados VYTORIN® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (Ver XII. EFECTOS SECUNDARIOS).

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de VYTORIN® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de VYTORIN® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/ rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con VYTORIN® (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) del total de Ezetimiba (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). La reducción de C-LDL incremental debido a la adición de VYTORIN® a colestiramina puede ser disminuido por esta interacción.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía. (Ver V. CONTRAINDICACIONES; VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN® (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN; VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de VYTORIN® (10/20 mg diarios por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con VYTORIN® (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis).

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de VYTORIN®, se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (Ver VI. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El efecto de VYTORIN® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente significativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 12-2018**
- **Información para Prescribir Versión 12-2018**

Nueva dosificación

Dosificación y administración

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir VYTORIN® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con VYTORIN®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. VYTORIN® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de VYTORIN®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. Debido al incremento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, particularmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de 10/80 mg de VYTORIN® se debe restringir a los pacientes que hayan estado tomando VYTORIN® 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche. La dosis de 10/80 mg solamente es recomendada cuando se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de VYTORIN® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de VYTORIN® cuando es utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de VYTORIN® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40 mg/día o 10/80 mg/día en la noche. La dosis de 10/80 mg aplica únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En esos pacientes VYTORIN® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con VYTORIN®, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con VYTORIN® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con VYTORIN® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

VYTORIN® se debe administrar ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN®, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con VYTORIN®, las dosis de VYTORIN® no deben exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de VYTORIN® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto, la combinación de VYTORIN® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre VYTORIN® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol

Nuevas precauciones o advertencias

Cuando se administre VYTORIN® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Miopatía/ Rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X del límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. (Por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías transportadoras. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg en comparación con otros tratamientos con estatinas con una eficacia similar o mayor para disminuir la C-LDL y en comparación con dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de VYTORIN® se debe usar solo en pacientes que hayan estado tomando VYTORIN 10/80 mg de forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. En pacientes que toman una dosis de VYTORIN® 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de VYTORIN® o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con VYTORIN®, o aquellos cuya dosis de VYTORIN® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les discontinuó rápidamente del tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con VYTORIN® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están valorados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes que toman VYTORIN® merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con VYTORIN® debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de VYTORIN (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir VYTORIN® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para VYTORIN® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times \text{ULN}$ y $< 10 \times \text{ULN}$ sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de VYTORIN® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para VYTORIN® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico fue China, se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debido a que VYTORIN® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de VYTORIN® con:

Medicamentos Contraindicados

- **Inhibidores potentes de la CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con VYTORIN® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- **Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol:** El uso concomitante de estos medicamentos con VYTORIN® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis. No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, VYTORIN® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de VYTORIN® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.
- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- **Bloqueadores de los canales de calcio**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Verapamilo o Diltiazem:** Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
- **Amlodipino:** En un estudio clínico, los pacientes tratados con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- **Lomitapide:** La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con VYTORIN®, particularmente las dosis más altas de VYTORIN®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante VYTORIN® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®.
- 4. **Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado VYTORIN® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg de VYTORIN® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe VYTORIN® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de VYTORIN® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de VYTORIN® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropirant 2g/40 mg de liberación prolongada. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, debido a que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de VYTORIN® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes asiáticos.
- **Daptomicina:** Se han observado informes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa administrados concomitantemente con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente VYTORIN® en pacientes que toman daptomicina.

- **Anticoagulantes:** Si VYTORIN® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (≥ 3 X ULN).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir VYTORIN® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para VYTORIN® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico controlado en el cual cerca de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de VYTORIN® 10/20 mg diarios (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 0.7% para VYTORIN® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático (LFTs, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN®, y después cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes tratados con la dosis de 10/80 mg deben ser periódicamente monitoreados (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan a 3 X ULN y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido raros reportes post-mercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie VYTORIN®.

VYTORIN® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con VYTORIN® a esos pacientes.

Nuevas reacciones adversas

Efectos secundarios

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN® (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de VYTORIN®) en estudios clínicos en aproximadamente 12000 pacientes. VYTORIN® fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN® (n=2404) con una mayor incidencia que el placebo (n=1340):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST; Incremento de la creatinaquinasa CK sanguínea

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento del ácido úrico sanguíneo; incremento de la gamma-glutamilttransferasa; incremento de la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



razón normalizada internacional, presencia de proteínas en la orina, disminución de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, flatulencias, náuseas y vomito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

No comunes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias músculoesqueléticas, dolor en el cuello, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: desórdenes del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el uso fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN® (n=9595) con una mayor incidencia que con administración de estatinas solas (n=8883):

Investigaciones:

Comunes: Incremento de ALT y/o AST.

No comunes: incremento en la bilirrubina sanguínea; incremento de la CPK sanguínea; incremento de la gamma-glutamilttransferasa.

Trastornos del sistema nervioso:

No comunes: Cefalea, parestesia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos gastrointestinales:

No comunes: Distensión abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico y vomito.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

No comunes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y de tejidos conectivos:

Comunes: mialgia.

No comunes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculoesquelético, dolor en extremidades.

Trastornos generales y del lugar de administración:

No comunes: astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

No comunes: insomnio.

VYTORIN® coadministrado con fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado en administración concomitante de VYTORIN® y Fenofibrato, fue consistente con aquel reportado por VYTORIN® y/o fenofibrato solo.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio realizado con pacientes adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, (n=248), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con VYTORIN® fue similar al realizado en pacientes adultos con VYTORIN®.

Pacientes con enfermedad cardiaca coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que involucró a 18.144 pacientes tratados con VYTORIN® 10/40 mg (n=9067; de quienes al 6% se les aumentó la dosis a VYTORIN® 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9077; de quienes al 27% se le aumentó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del periodo de seguimiento de 6,0 años. Las

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tasas de discontinuación debido a experiencias adversas fueron de 10,6% para los pacientes tratados con VYTORIN® y 10,1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue de 0,2% para VYTORIN® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L sin evidencia de daño renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para VYTORIN® y 2,3% para simvastatina. Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se reportaron en 3,1% frente a 3,5% de los pacientes asignados a VYTORIN® y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) se diagnosticó durante el estudio en 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio SHARP, involucrando cerca de 9000 pacientes tratados con VYTORIN® 10/20 mg diarios (n=4650), o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento promedio de 4.9 años. En este estudio, fueron tenidos en cuenta solo eventos adversos serios y discontinuación del tratamiento debido a algún evento adverso. Las tasas de deserción del tratamiento debido a eventos adversos fueron comparables (10.4% en pacientes tratados con VYTORIN®, 9.8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2% en pacientes tratados con VYTORIN® y 0.1% en pacientes tratados con placebo. La elevación sucesiva de transaminasas (> 3 X ULN) ocurrió en 0.7% de los pacientes tratados con VYTORIN®, comparado con 0.6% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio no hubo incremento estadístico significativo en la incidencia de eventos adversos predeterminados, incluyendo cáncer (9.4% para VYTORIN®, 9.5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia post-mercadeo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes eventos adversos han sido reportados después del mercadeo de VYTORIN® o durante los estudios clínicos post-mercadeo con uno de los componentes individuales. Los eventos adversos reportados por uso de VYTORIN® son consistentes a aquellos previamente reportados por ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: evaluación anormal de la función del hígado

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia y anemia.

Trastorno del sistema nervioso: neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino: Tos y enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluido rash, urticaria, anafilaxis, angioedema y eritema multiforme.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatía/rabdomiólisis.

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada por inmunidad (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa mejora con agentes inmunosupresores.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor.

Trastornos Hepato-biliares: hepatitis/ictericia; falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor y seno: disfunción eréctil

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos: depresión.

Un aparente síndrome de hipersensibilidad ha sido reportado raramente, el cual ha incluido algunas de las siguientes características: Angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, incremento del ESR, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, ruboración, disnea y malestar.

Ha habido raros reportes post-mercadeo de daño cognitivo (p.ej., pérdida de memoria, olvido, amnesia, daño de la memoria, confusión) asociados con el uso de las estatinas. Estos eventos cognitivos han sido reportados para todas las estatinas. Los reportes generalmente no son graves, y son reversibles con la discontinuación de las estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, de placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones importantes ($> 3 \times \text{ULN}$, consecutivo) de transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron 0,6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba coadministrado con fenofibrato, respectivamente. No hubo aumentos de CPK $> 10 \times \text{ULN}$ en ningún grupo de tratamiento en el estudio.

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados, de administración concomitante, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST $> 3 \times \text{ULN}$, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con VYTORIN®. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y regresaron al valor inicial al suspender o al continuar el tratamiento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron aumentos clínicamente importantes de CK ($> 10 \times \text{ULN}$) en 0.2% de los pacientes tratados con VYTORIN®.

Se ha reportado el incremento en HbA1c y niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos.

VYTORIN®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

VYTORIN® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de VYTORIN®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contienen cobicistat) está contraindicado.

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola.

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados VYTORIN® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico.

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de VYTORIN® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de VYTORIN® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con VYTORIN®.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) del total de Ezetimiba (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). La reducción de C-LDL incremental debido a la adición de VYTORIN® a colestiramina puede ser disminuido por esta interacción.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®.

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de VYTORIN® (10/20 mg diarios por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina.

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina.

Otras interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con VYTORIN®.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de VYTORIN®, se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de VYTORIN® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente significativa

3.1.9.6. BISOLVOL TS® JARABE

Expediente : 19993712
Radicado : 20191042883
Fecha : 08/03/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 0.2 g de Hidrobromuro de Dextrometorfano Monohidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Acta 47/2013, numerales 3.3.15: antitusivo para el tratamiento sintomático de la tos irritable (tos no productiva/seca).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: bisoltussin® no se debe utilizar:

No administrar a niños menores de 12 años

En pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de dextrometorfano o a otros componentes de la formulación.

Asma bronquial.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Neumonía.

Insuficiencia respiratoria.

Depresión respiratoria.

Lactancia.

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO, DE USO INTERNO (COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS) Dextromethorpan + Combinations CCDS 4.1 Revisado el 17 de Diciembre de 2018

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

BISOLVON TS® es un producto para administración por vía oral.

Posología e instrucciones de uso

Adultos y adolescentes de más de 12 años

No exceder la dosis diaria máxima de 60 mL de jarabe (120 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O), administrada de la siguiente manera:

- 5-10 mL de jarabe (10-20 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O) cada 4 horas, o bien
- 15 mL de jarabe (30 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O) cada 6-8 horas.

Niños de 6 a 12 años

No exceder la dosis diaria máxima de 60 mg de dextrometorfano bromhidrato (véase la sección “Precauciones y Advertencias”).

Niños menores de 6 años

No usar (véase la sección “Contraindicaciones”)

Duración del tratamiento

En el caso de automedicación, la duración máxima del tratamiento es de 5 días.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incluso con supervisión médica, el tratamiento no debe prolongarse más de 2 a 3 semanas.

Poblaciones Especiales

- Pacientes pediátricos
- Pacientes geriátricos
- Falla hepática
- Falla renal

Nuevas contraindicaciones

BISOLVON TS® está contraindicado en los siguientes casos:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al dextrometorfano o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.
- Niños menores de 6 años de edad.
- Tratamiento concomitante o dentro de las 2 semanas previas, con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). (véase la sección “Interacciones”).
- Asma bronquial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía.
- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han reportado casos de abuso de drogas con dextrometorfano, incluidos casos en niños y adolescentes. La mayoría de los informes de casos involucraban pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol y/o trastornos psiquiátricos.

Se recomienda precaución particularmente en el uso en niños, adolescentes, adultos jóvenes y pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

El dextrometorfano tiene potencial adictivo. Los pacientes pueden desarrollar tolerancia, así como dependencia física y mental.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes no deben exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

Evite la ingesta de bebidas alcohólicas mientras usa dextrometorfano. El dextrometorfano potencia el efecto inhibitorio del alcohol en el sistema nervioso central.

BISOLVON TS® debe usarse con precaución en los pacientes que reciban tratamiento con fármacos serotoninérgicos (que no sean inhibidores de la MAO), tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (p. ej., fluoxetina, paroxetina) o antidepresivos tricíclicos (véase la sección “Interacciones”).

El dextrometorfano debe usarse con precaución en pacientes con falla renal o hepática. A los pacientes con insuficiencia renal o hepática severa, se les debe reducir la dosis o aumentar los intervalos entre dosis.

En vista de la potencial liberación de histamina, debe evitarse el uso de BISOLVON TS® en pacientes con mastocitosis.

BISOLVON TS® no se recomienda para la supresión de la tos crónica.

En casos de tos productiva con producción considerable de mucosidad (p. ej., pacientes con condiciones como bronquiectasia y fibrosis quística) o en pacientes con enfermedades neurológicas asociadas con una disminución marcada del reflejo tusivo (como accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y demencia), el tratamiento antitusivo con BISOLVON TS® debe administrarse con particular precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio (véase la sección “Interacciones”).

El dextrometorfano es metabolizado por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). El uso concomitante de dextrometorfano e inhibidores del CYP2D6, pueda exagerar o prolongar los efectos del dextrometorfano. Los metabolizadores lentos de inhibidores del CYP2D6 pueden experimentar efectos exacerbados del dextrometorfano.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda supervisión de un profesional de la salud para el uso en niños de 6 a 12 años de edad.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Este producto contiene 28,6 g de maltitol por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos y adolescentes de más de 12 años de edad. Los pacientes afectados por el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Este producto contiene metil parahidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

La siguiente clasificación de frecuencia CIOMS se utiliza cuando sea aplicable:

Muy frecuentes	$\geq 10\%$
Frecuentes	≥ 1 y $< 10\%$
Infrecuentes	$\geq 0,1$ y $< 1\%$
Raros	$\geq 0,01$ y $< 0,1\%$
Muy raros	$< 0,01\%$
Desconocidos	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, mareos.
Desconocidos: vértigo, habla confusa y nistagmo, distonía especialmente en niños.

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocidos: reacciones de hipersensibilidad, urticaria, erupción fija por fármaco, reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: confusión

Desconocidos: alucinaciones, se ha informado dependencia del fármaco en las personas que abusan del dextrometorfano.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Desconocidos: reacciones cutáneas como erupción con prurito, erupción fija por fármaco.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y constipación).

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración

Frecuentes: fatiga

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El dextrometorfano puede incrementar el riesgo de toxicidad por serotonina (síndrome serotoninico), particularmente si se administra junto con otros fármacos con efecto serotoninico, como los inhibidores de la MAO o los ISRS. En particular, el pretratamiento o el tratamiento concomitante con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina, tales como antidepresivos del tipo de los inhibidores de la MAO, puede dar lugar al desarrollo de síndrome serotoninico con síntomas característicos como hiperactividad neuromuscular (p. ej., temblor, clono, mioclonía, hiperreflexia y rigidez piramidal), hiperactividad autonómica (p. ej., diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea, midriasis), y estado mental alterado (p. ej., agitación, excitación, confusión). (Véase la sección “Contraindicaciones” (inhibidores de la MAO) y la sección “Advertencias y precauciones”).

La administración concomitante de otras sustancias, con efecto supresor sobre el SNC, entre ellas el alcohol, puede dar lugar a una potenciación mutua de este efecto.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un metabolismo extenso de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6, puede incrementar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a múltiples niveles, más altos de lo normal. Esto aumenta el riesgo para el paciente de los efectos tóxicos del dextrometorfano.

Si el dextrometorfano se utiliza en combinación con secretolíticos en pacientes con enfermedad preexistente de pulmón, como fibrosis quística y bronquiectasia las cuales se ven afectadas por una hipersecreción de moco, la reducción del reflejo tusivo puede provocar una grave acumulación de mucosidad

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se deben allegar estudios clínicos en el grupo etario de 6 a 12 años.

3.1.9.7. LIPOFUNDIN MCT/ LCT 20%

Expediente : 33711
Radicado : 20191043017
Fecha : 08/03/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 10 g de Aceite de Soya LCT y 10 g de Triglicéridos de Cadena Media

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:
Hiperalimentación

Contraindicaciones:
Prematuros con bilirrubina de mas de 5mg/100ml, y en pacientes que demuestren disturbios en el metabolismo normal de las grasas.

Adminístrese con precaución en pacientes con daño hepático severo, enfermedad pulmonar, anemia o desordenes de la coagulación sanguínea y cuando hay peligro de embolismo graso. Para uso exclusivo de entidades hospitalarias y manejo de especialistas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Instrucciones de uso Versión 02/2019

Nueva dosificación

Posología

Las dosis diarias máximas deben administrarse solamente tras un aumento gradual, con una cuidadosa vigilancia de la tolerancia a las perfusiones.

El uso de lípidos por vía intravenosa depende por ejemplo de la gravedad de la enfermedad subyacente, del peso corporal, edad gestacional y posnatal y de las funciones corporales específicas.

Según los requerimientos de energía se recomiendan las siguientes dosis diarias:

Adultos

La dosis usual es 0,7 a 1,5 g de lípidos/ Kg de peso corporal por día. Por ejemplo cuando los requerimientos de energía son elevados o la utilización de lípidos está incrementada (ej. Pacientes oncológicos), no se debe exceder la dosis máxima de 2,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día.

Para el tratamiento nutricional parenteral ambulatorio a largo plazo (> 6 meses) y en los pacientes con síndrome de intestino corto, el suministro de lípidos intravenosos no debe exceder 1g/ Kg p.c./ día.

La dosis diaria de 2,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día para un paciente de 70Kg corresponde a la dosis diaria máxima de 700 ml de Lipofundin MCT/LCT 20%.

Población Pediátrica

Un incremento gradual de 0,5 – 1,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día en la ingesta de lípidos puede ser beneficio-oso considerando la posibilidad de supervisar los triglicéridos plasmáticos y de prevenir la hiperlipidemia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años.

Se recomienda no exceder la dosis diaria lipídica de 3g/ Kg p.c./ día (Máximo 4g/ Kg p.c./ día).

En infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años, la dosis diaria de lípidos debe ser perfundida continuamente más de 24 horas.

Niños y adolescentes

Se recomienda no exceder la dosis diaria lipídica de 2- 3g/ Kg p.c./ día.

Velocidad de perfusión

La perfusión debe administrarse a la menor velocidad posible. Durante los primeros 15 minutos, la velocidad de perfusión debe ser el 50% de la máxima velocidad a utilizar.

El paciente debe ser supervisado detenidamente por la incidencia de reacciones adversas.

Velocidad máxima de perfusión

Adultos

Hasta 0,15g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

La máxima velocidad de perfusión para un paciente de 70Kg es de 52,5 ml por hora de Lipofundin MCT/LCT 20%. La cantidad de lípidos que se administra es 10,5 g por hora.

Infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años.

Hasta 0,17g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

Niños y adolescentes

Hasta 0,13g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las emulsiones lipídicas son adecuadas para la administración en venas periféricas y también se pueden administrar como parte de la nutrición parenteral total en las venas periféricas de forma independiente.

El conector de derivación o en Y debe colocarse tan cerca del paciente como sea posible cuando las emulsiones de lípidos se administren simultáneamente con soluciones de aminoácidos y carbohidratos.

La duración de la administración de Lipofundin MCT/LCT 20% usualmente es 1-2 semanas. Si se requiere nutrición parenteral durante períodos más prolongados, se debe garantizar la supervisión adecuada de la administración de Lipofundin MCT/LCT 20%.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al huevo o a la proteína de soya, al maní, a las sustancias activas o alguno de los componentes.
- Hiperlipidemia grave
- Coagulopatía grave
- Insuficiencia hepática grave
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia renal grave sin tratamiento de sustitución renal
- Eventos tromboembólicos agudos
- Embolia grasa
- Diátesis hemorrágica grave
- Acidosis metabólica

Las contraindicaciones generales para la nutrición parenteral son:

- Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y shock)
- Estados metabólicos inestables (p. ej., síndrome de post-agresión grave, sepsis grave, coma de origen desconocido)
- Fase aguda del infarto de miocardio o accidente cerebrovascular
- Trastornos no corregidos del equilibrio hidroelectrolítico, tales como la hipokalemia y la deshidratación hipotónica (ver sección 3.4)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Edema pulmonar agudo

Nuevas precauciones o advertencias

Durante la perfusión de Lipofundin MCT/LCT se debe supervisar regularmente la concentración sérica de los triglicéridos.

Dependiendo del trastorno metabólico del paciente, puede aparecer ocasionalmente hipertrigliceridemia. Si durante la administración de la emulsión lipídica, la concentración plasmática de triglicéridos supera los 4,6 mmol/l, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. La perfusión debe interrumpirse si la concentración plasmática de triglicéridos supera 11,4 mmol/l.

Antes de iniciar la perfusión deben corregirse los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico o ácido-base.

Es necesario controlar los electrolitos séricos, el equilibrio de fluidos y ácido-base, de la función cardiovascular y durante la administración prolongada, se debe verificar el hemograma, la coagulación sanguínea y la función hepática.

Las reacciones de hipersensibilidad a un componente del Lipofundin MCT/LCT (p. ej. trazas de proteína en el aceite de soya o lecitina de huevo) son extremadamente raras, pero no pueden descartarse por completo en pacientes sensibilizados. La perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe interrumpirse de inmediato si aparece cualquier signo de reacción alérgica, p. ej. fiebre, escalofríos, erupción cutánea o disnea.

El aporte energético solamente con emulsiones lipídicas puede producir acidosis metabólica. Por esto se recomienda administrar junto a la emulsión grasa, una cantidad adecuada de carbohidratos y aminoácidos por vía intravenosa.

Los pacientes que requieren nutrición parenteral completa, deben recibir además suplementos de carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. También se debe asegurar la ingesta apropiada de líquidos.

La mezcla con sustancias incompatibles puede generar separación de la emulsión o precipitación de partículas (Ver Interacciones y Precauciones de manipulación), ambos casos implican un riesgo alto de embolia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las soluciones con mayor concentración de lípidos (p. ej. Lipofundin MCT/LCT 20%), la proporción de emulsionante (fosfolípido) y aceite es más baja que en las emulsiones lipídicas menos concentradas. Esto garantiza una concentración plasmática inferior y favorable de triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres, así como de lipoproteína-X patológica en la sangre del paciente. Por esta razón se prefieren las emulsiones lipídicas más concentradas como Lipofundin MCT/LCT 20% y no las emulsiones de baja concentración.

Adultos mayores

Debe tenerse cuidado con los pacientes que sufren otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, que con frecuencia están asociadas a la edad avanzada.

Pacientes con alteración del metabolismo lipídico

Lipofundin MCT/LCT se debe administrar con precaución a los pacientes con trastornos del metabolismo lipídico, p. ej. insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, alteración de la función hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia) y sepsis. Si se administra Lipofundin MCT/LCT a pacientes con estos trastornos, se deben controlar atentamente los triglicéridos séricos. La dosis debe ajustarse según la tolerancia metabólica. La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica un trastorno del metabolismo lipídico.

Población pediátrica

Los ácidos grasos libres (AGL) compiten con la bilirrubina por los sitios de unión de la albúmina. En especial, los neonatos muy prematuros pueden tener un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia debido a los altos niveles de AGL que se liberan de los triglicéridos, dando lugar a una relación alta de AGL/albúmina. En los lactantes alimentados por vía parenteral con riesgo de hiperbilirrubinemia deben monitorizarse los niveles séricos de triglicéridos y de bilirrubina y si se considera necesario, debe ajustarse la velocidad de perfusión. Durante la perfusión, Lipofundin MCT/LCT debe protegerse de la luz de fototerapia para disminuir la formación de hidroperóxidos de triglicéridos potencialmente dañinos.

Durante la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe monitorizarse regularmente la concentración de triglicéridos séricos, en especial si hay un riesgo elevado de hiperlipidemia. Puede ser recomendable un aumento gradual de la dosis diaria.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo del estado metabólico del paciente, puede aparecer hipertrigliceridemia ocasional. En lactantes debe considerarse una disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 2,8 mmol/l. En los niños de mayor edad, debe considerarse una disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión excede 4,5 mmol/l.

Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes

Lipofundin MCT/LCT contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por litro, básicamente «está libre de sodio».

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Los lípidos pueden interferir con ciertas pruebas de laboratorio cuando la muestra de sangre se toma antes de que los lípidos se hayan eliminado del torrente sanguíneo (p.ej. determinación de bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno); la eliminación de los lípidos puede tardar de 4 a 6 horas

Nuevas reacciones adversas

La siguiente lista incluye un número de reacciones adversas sistémicas que pueden asociarse con el uso de Lipofundin MCT/LCT. La mayoría de estas reacciones son muy raras (<1/10.000) cuando se le da el uso correcto en términos de posología, vigilancia, cumplimiento de las restricciones e instrucciones de seguridad.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con sus frecuencias 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 $< 1/1.000$)
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

Muy rara: Hipercoagulabilidad

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia no conocida: Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones alérgicas (p. ej. reacciones anafilácticas, erupciones cutáneas, edema laríngeo, oral y facial)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica, cetoacidosis

La frecuencia de estas reacciones adversas depende de la dosis y puede ser mayor en estados de sobredosis absoluta o relativa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Cefalea, somnolencia

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión o hipotensión, rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: Náuseas, vómitos, pérdida del apetito

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Dolor de espalda, huesos, pecho y región lumbar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Elevación de la temperatura corporal, sensación de frío, escalofríos, síndrome de sobrecarga grasa (véase a continuación).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si aparecen reacciones adversas, la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe detenerse o continuarse con una dosis menor de ser necesario.

Si se reanuda la perfusión, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente, en especial al inicio y deben determinarse los niveles de triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre reacciones adversas particulares

Las náuseas, los vómitos, la falta de apetito y la hiperglucemia son síntomas relacionados con los trastornos que constituyen una indicación para la nutrición parenteral y que a veces pueden estar asociados a esta.

Síndrome de sobrecarga grasa

La sobredosis de la emulsión lipídica o la alteración de la capacidad para eliminar triglicéridos pueden conducir al «síndrome de sobrecarga grasa». Deben observarse los posibles signos de sobrecarga metabólica.

La causa puede ser genética (metabolismo individual diferente), por enfermedades previas o en curso que afectan al metabolismo graso.

Este síndrome puede aparecer también durante una hipertrigliceridemia grave, incluso a la velocidad de perfusión recomendada y en asociación con un cambio repentino en la condición clínica del paciente, trastorno de la función renal o infección.

El síndrome de sobrecarga grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, resultados anómalos en las pruebas de la función hepática y coma.

Los síntomas son habitualmente reversibles si se interrumpe la perfusión de la emulsión grasa.

En caso de que tenga lugar un síndrome de sobrecarga grasa, la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe interrumpirse inmediatamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento, esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Nuevas interacciones

- Heparina

La heparina, administrada en dosis clínicas, produce una liberación transitoria de lipoproteína lipasa a la circulación. Esto puede conducir inicialmente a un aumento de la lipólisis plasmática, seguido por una disminución transitoria en la depuración de los triglicéridos.

- Derivados de la cumarina

El aceite de soya contiene naturalmente vitamina K1. Sin embargo su contenido es tan bajo en Lipofundin MCT/LCT que no se esperan efectos significativos sobre el proceso de la coagulación en los pacientes tratados con derivados de la cumarina. No obstante, debe vigilarse el estado de coagulación en los pacientes tratados de forma concomitante con derivados de la cumarina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Instrucciones de uso Versión 02/2019**

Nueva dosificación

Posología

Las dosis diarias máximas deben administrarse solamente tras un aumento gradual, con una cuidadosa vigilancia de la tolerancia a las perfusiones.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de lípidos por vía intravenosa depende por ejemplo de la gravedad de la enfermedad subyacente, del peso corporal, edad gestacional y posnatal y de las funciones corporales específicas.

Según los requerimientos de energía se recomiendan las siguientes dosis diarias:

Adultos

La dosis usual es 0,7 a 1,5 g de lípidos/ Kg de peso corporal por día. Por ejemplo cuando los requerimientos de energía son elevados o la utilización de lípidos está incrementada (ej. Pacientes oncológicos), no se debe exceder la dosis máxima de 2,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día.

Para el tratamiento nutricional parenteral ambulatorio a largo plazo (> 6 meses) y en los pacientes con síndrome de intestino corto, el suministro de lípidos intravenosos no debe exceder 1g/ Kg p.c./ día.

La dosis diaria de 2,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día para un paciente de 70Kg corresponde a la dosis diaria máxima de 700 ml de Lipofundin MCT/LCT 20%.

Población Pediátrica

Un incremento gradual de 0,5 – 1,0 g Lípidos/ Kg p.c./ día en la ingesta de lípidos puede ser beneficioso considerando la posibilidad de supervisar los triglicéridos plasmáticos y de prevenir la hiperlipidemia.

Infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años.

Se recomienda no exceder la dosis diaria lipídica de 3g/ Kg p.c./ día (Máximo 4g/ Kg p.c./ día).

En infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años, la dosis diaria de lípidos debe ser perfundida continuamente más de 24 horas.

Niños y adolescentes

Se recomienda no exceder la dosis diaria lipídica de 2- 3g/ Kg p.c./ día.

Velocidad de perfusión

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La perfusión debe administrarse a la menor velocidad posible. Durante los primeros 15 minutos, la velocidad de perfusión debe ser el 50% de la máxima velocidad a utilizar.

El paciente debe ser supervisado detenidamente por la incidencia de reacciones adversas.

Velocidad máxima de perfusión

Adultos

Hasta 0,15g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

La máxima velocidad de perfusión para un paciente de 70Kg es de 52,5 ml por hora de Lipofundin MCT/LCT 20%. La cantidad de lípidos que se administra es 10,5 g por hora.

Infantes recién nacidos pretérmino, a término, bebés y niños de 1 a 2 años.

Hasta 0,17g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

Niños y adolescentes

Hasta 0,13g de Lípidos/ Kg p.c./ h.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Las emulsiones lipídicas son adecuadas para la administración en venas periféricas y también se pueden administrar como parte de la nutrición parenteral total en las venas periféricas de forma independiente.

El conector de derivación o en Y debe colocarse tan cerca del paciente como sea posible cuando las emulsiones de lípidos se administren simultáneamente con soluciones de aminoácidos y carbohidratos.

La duración de la administración de Lipofundin MCT/LCT 20% usualmente es 1-2 semanas. Si se requiere nutrición parenteral durante períodos más prolongados, se debe garantizar la supervisión adecuada de la administración de Lipofundin MCT/LCT 20%.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al huevo o a la proteína de soya, al maní, a las sustancias activas o alguno de los componentes.**
- **Hiperlipidemia grave**
- **Coagulopatía grave**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Colestasis intrahepática**
- **Insuficiencia renal grave sin tratamiento de sustitución renal**
- **Eventos tromboembólicos agudos**
- **Embolia grasa**
- **Diátesis hemorrágica grave**
- **Acidosis metabólica**

Las contraindicaciones generales para la nutrición parenteral son:

- **Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y shock)**
- **Estados metabólicos inestables (p. ej., síndrome de post-agresión grave, sepsis grave, coma de origen desconocido)**
- **Fase aguda del infarto de miocardio o accidente cerebrovascular**
- **Trastornos no corregidos del equilibrio hidroelectrolítico, tales como la hipokalemia y la deshidratación hipotónica**
- **Insuficiencia cardíaca descompensada**
- **Edema pulmonar agudo**

Nuevas precauciones o advertencias

Durante la perfusión de Lipofundin MCT/LCT se debe supervisar regularmente la concentración sérica de los triglicéridos.

Dependiendo del trastorno metabólico del paciente, puede aparecer ocasionalmente hipertrigliceridemia. Si durante la administración de la emulsión lipídica, la concentración plasmática de triglicéridos supera los 4,6 mmol/l, se

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda reducir la velocidad de perfusión. La perfusión debe interrumpirse si la concentración plasmática de triglicéridos supera 11,4 mmol/l.

Antes de iniciar la perfusión deben corregirse los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico o ácido-base.

Es necesario controlar los electrolitos séricos, el equilibrio de fluidos y ácido-base, de la función cardiovascular y durante la administración prolongada, se debe verificar el hemograma, la coagulación sanguínea y la función hepática.

Las reacciones de hipersensibilidad a un componente del Lipofundin MCT/LCT (p. ej. trazas de proteína en el aceite de soya o lecitina de huevo) son extremadamente raras, pero no pueden descartarse por completo en pacientes sensibilizados. La perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe interrumpirse de inmediato si aparece cualquier signo de reacción alérgica, p. ej. fiebre, escalofríos, erupción cutánea o disnea.

El aporte energético solamente con emulsiones lipídicas puede producir acidosis metabólica. Por esto se recomienda administrar junto a la emulsión grasa, una cantidad adecuada de carbohidratos y aminoácidos por vía intravenosa.

Los pacientes que requieren nutrición parenteral completa, deben recibir además suplementos de carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. También se debe asegurar la ingesta apropiada de líquidos.

La mezcla con sustancias incompatibles puede generar separación de la emulsión o precipitación de partículas, ambos casos implican un riesgo alto de embolia.

En las soluciones con mayor concentración de lípidos (p. ej. Lipofundin MCT/LCT 20%), la proporción de emulsionante (fosfolípido) y aceite es más baja que en las emulsiones lipídicas menos concentradas. Esto garantiza una concentración plasmática inferior y favorable de triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres, así como de lipoproteína-X patológica en la sangre del paciente. Por esta razón se prefieren las emulsiones lipídicas más concentradas como Lipofundin MCT/LCT 20% y no las emulsiones de baja concentración.

Adultos mayores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse cuidado con los pacientes que sufren otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, que con frecuencia están asociadas a la edad avanzada.

Pacientes con alteración del metabolismo lipídico

Lipofundin MCT/LCT se debe administrar con precaución a los pacientes con trastornos del metabolismo lipídico, p. ej. insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, alteración de la función hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia) y sepsis. Si se administra Lipofundin MCT/LCT a pacientes con estos trastornos, se deben controlar atentamente los triglicéridos séricos. La dosis debe ajustarse según la tolerancia metabólica. La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica un trastorno del metabolismo lipídico.

Población pediátrica

Los ácidos grasos libres (AGL) compiten con la bilirrubina por los sitios de unión de la albúmina. En especial, los neonatos muy prematuros pueden tener un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia debido a los altos niveles de AGL que se liberan de los triglicéridos, dando lugar a una relación alta de AGL/albúmina. En los lactantes alimentados por vía parenteral con riesgo de hiperbilirrubinemia deben monitorizarse los niveles séricos de triglicéridos y de bilirrubina y si se considera necesario, debe ajustarse la velocidad de perfusión. Durante la perfusión, Lipofundin MCT/LCT debe protegerse de la luz de fototerapia para disminuir la formación de hidroperóxidos de triglicéridos potencialmente dañinos.

Durante la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe monitorizarse regularmente la concentración de triglicéridos séricos, en especial si hay un riesgo elevado de hiperlipidemia. Puede ser recomendable un aumento gradual de la dosis diaria.

Dependiendo del estado metabólico del paciente, puede aparecer hipertrigliceridemia ocasional. En lactantes debe considerarse una disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 2,8 mmol/l. En los niños de mayor edad, debe considerarse una disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión excede 4,5 mmol/l.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes

Lipofundin MCT/LCT contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por litro, básicamente «está libre de sodio».

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Los lípidos pueden interferir con ciertas pruebas de laboratorio cuando la muestra de sangre se toma antes de que los lípidos se hayan eliminado del torrente sanguíneo (p.ej. determinación de bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno); la eliminación de los lípidos puede tardar de 4 a 6 horas

Nuevas reacciones adversas

La siguiente lista incluye un número de reacciones adversas sistémicas que pueden asociarse con el uso de Lipofundin MCT/LCT. La mayoría de estas reacciones son muy raras ($<1/10.000$) cuando se le da el uso correcto en términos de posología, vigilancia, cumplimiento de las restricciones e instrucciones de seguridad.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con sus frecuencias 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 $<1/1.000$)
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

Muy rara: Hipercoagulabilidad

Frecuencia no conocida: Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raras: Reacciones alérgicas (p. ej. reacciones anafilácticas, erupciones cutáneas, edema laríngeo, oral y facial)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica, cetoacidosis

La frecuencia de estas reacciones adversas depende de la dosis y puede ser mayor en estados de sobredosis absoluta o relativa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Cefalea, somnolencia

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión o hipotensión, rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: Náuseas, vómitos, pérdida del apetito

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Dolor de espalda, huesos, pecho y región lumbar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Elevación de la temperatura corporal, sensación de frío, escalofríos, síndrome de sobrecarga grasa.

Si aparecen reacciones adversas, la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe detenerse o continuarse con una dosis menor de ser necesario.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se reanuda la perfusión, debe monitorizarse cuidadosamente al paciente, en especial al inicio y deben determinarse los niveles de triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre reacciones adversas particulares

Las náuseas, los vómitos, la falta de apetito y la hiperglucemia son síntomas relacionados con los trastornos que constituyen una indicación para la nutrición parenteral y que a veces pueden estar asociados a esta.

Síndrome de sobrecarga grasa

La sobredosis de la emulsión lipídica o la alteración de la capacidad para eliminar triglicéridos pueden conducir al «síndrome de sobrecarga grasa». Deben observarse los posibles signos de sobrecarga metabólica.

La causa puede ser genética (metabolismo individual diferente), por enfermedades previas o en curso que afectan al metabolismo grasa.

Este síndrome puede aparecer también durante una hipertrigliceridemia grave, incluso a la velocidad de perfusión recomendada y en asociación con un cambio repentino en la condición clínica del paciente, trastorno de la función renal o infección.

El síndrome de sobrecarga grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, resultados anómalos en las pruebas de la función hepática y coma.

Los síntomas son habitualmente reversibles si se interrumpe la perfusión de la emulsión grasa.

En caso de que tenga lugar un síndrome de sobrecarga grasa, la perfusión de Lipofundin MCT/LCT debe interrumpirse inmediatamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento, esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Nuevas interacciones

- **Heparina**

La heparina, administrada en dosis clínicas, produce una liberación transitoria de lipoproteína lipasa a la circulación. Esto puede conducir inicialmente a un aumento de la lipólisis plasmática, seguido por una disminución transitoria en la depuración de los triglicéridos.

- **Derivados de la cumarina**

El aceite de soya contiene naturalmente vitamina K1. Sin embargo su contenido es tan bajo en Lipofundin MCT/LCT que no se esperan efectos significativos sobre el proceso de la coagulación en los pacientes tratados con derivados de la cumarina. No obstante, debe vigilarse el estado de coagulación en los pacientes tratados de forma concomitante con derivados de la cumarina.

3.1.9.8. COAPROVEL 150 MG/12.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS COAPROVEL 300 MG/12.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS COAPROVEL 300 MG/25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19904597 / 19904598 / 19976565
Radicado : 20191044040 / 20191044043 / 20191044047
Fecha : 11/03/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 150 mg de Irbesartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida
- Cada tableta contiene 300 mg de Irbesartan y 12.5 mg de hidroclorotiazida
- Cada tableta contiene 300 mg de Irbesartan y 25 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la hipertension esencial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida)

En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial.

Coaprovel® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

Coaprovel está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No administrar coaprovel® concomitante con medicamentos que contiene aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (tfg < 60 ml/min/1,73 m²).

No coadministrar coaprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca) en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Hipotensión

Pacientes con depleción de volumen

Coaprovel raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con coaprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos (ver interacciones).

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Aunque no hay experiencia con coaprovel® En mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la eca dados a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Así, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, coaprovel® No debe ser usado durante el

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, coaprovel? Debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. El uso rutinario de diuréticos en la mujer embarazada no es recomendable ya que puede causar un daño innecesario incluyendo ictericia neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas las cuales hayan ocurrido en el adulto.

Alteraciones de la función hepática y renal

No se recomienda el uso de coaprovel? En pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver contraindicaciones). La precipitación de azoemia asociada a hidroclorotiazida puede ocurrir en los pacientes con alteraciones de la función renal.

Coaprovel? Debe ser utilizado con precaución en los pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores en el equilibrio hidroelectrolítico, pueden precipitar el desarrollo de coma hepático.

Desequilibrio metabólico y electrolítico

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Sin embargo, la hipocalemia puede desarrollarse cuando diuréticos tipo tiazidas, son usados solos, especialmente con dosis altas. En forma concomitante con irbesartán, se reduce la frecuencia de hipocalemia inducida por diuréticos. La deficiencia de cloruro es generalmente moderada y usualmente no requiere de tratamiento. La excreción de calcio disminuye con las tiazidas, lo cual puede causar una elevación intermitente o ligera del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada, sugiere la posibilidad de un hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo cual podría resultar en una hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes.

Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en coaprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus eritematoso sistémico (les)

La exacerbación o activación del les ha sido reportado durante el uso de diuréticos tipo tiazidas.

Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o miopía aguda.

La hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o una miopía aguda. Síntomas que consisten en la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

Un glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede conducir a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la toma del medicamento, tan pronto como sea posible. Un tratamiento médico o quirúrgico puede ser considerado, si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o la penicilina (ver reacciones adversas).

Precauciones

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (sraa)

Bloqueo dual del sraa por combinación de coaprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) o con aliskiren, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal.

El uso de coaprovel® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

El uso de coaprovel® en combinación con un ieca está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver contraindicaciones e interacciones).

General

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles.

En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona (por ej. Pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con otros fármacos que afectan este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

muerte. La posibilidad de efectos similares con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina ii incluyendo coaprovel? No se puede excluir.

En los pacientes a los que se les ha realizado simpatectomías, el efecto de los diuréticos tiazídicos para disminuir la presión arterial puede estar incrementado.

Su uso no es recomendado en pacientes menores de 18 años.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CoAprovel CCDS V.15 LRC 11 de octubre de 2018. Revisión febrero de 2019
- Información para Prescribir Versión CoAprovel CCDS V.15 LRC 11 de octubre de 2018. Revisión febrero de 2019

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

En pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con irbesartán 300 mg en monoterapia, CoAprovel®(irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg) una vez al día puede ser administrado, con o sin comidas.

CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) puede ser iniciado en pacientes que no están controlados adecuadamente con hidroclorotiazida o

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



irbesartán sólo. Pacientes que no responden adecuadamente a CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) es posible aumentarles la dosis a CoAprovel® (irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg). No se recomiendan dosis superiores a 300mg de irbesartán/25mg hidroclorotiazida. Si la presión arterial no es controlada adecuadamente con CoAprovel® sólo, otros agentes antihipertensivos (P.ej., agentes beta- bloqueadores, agentes bloqueadores de los canales de calcio de larga acción) pueden ser añadidos.

Terapia inicial

La dosis habitual de inicio para CoAprovel® es 150mg/12,5mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de una tableta de 300mg/25mg una vez al día para el control de la presión arterial.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

En pacientes con depleción severa del volumen intravascular y/o de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos, debe corregirse la depleción de sodio y/o volumen antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel® (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Pacientes con depleción de volumen).

Alteraciones de la función renal

En pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina >30 ml/min), generalmente, no es necesaria una reducción de la dosis. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® no se recomienda en pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina <30 ml/min). (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Alteraciones de la función renal).

Alteraciones de la función hepática

No es necesario realizar ajustes de la dosis de CoAprovel® en pacientes con alteración leve a moderada de la función hepática. Debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con deterioro grave de la función hepática. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Alteraciones de la función hepática).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Pacientes ancianos

En general, no es necesaria la reducción de las dosis en pacientes ancianos.

En los estudios clínicos con pacientes que recibieron CoAprovel® no se observaron diferencias generales, en cuanto a la eficacia y seguridad para pacientes de mayor edad (65 años o más) ni en pacientes jóvenes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de piel no melanoma

En dos estudios epidemiológicos basados en registros nacionales de cáncer de Dinamarca, se observó un mayor riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)] con un aumento de la dosis acumulada de exposición a HCTZ. Las acciones fotosensibilizadoras de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel y de los labios no melanoma.

Los pacientes que toman HCTZ deben ser informados del riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma y se les debe recomendar que revisen regularmente su piel para detectar nuevas lesiones e informen de inmediato cualquier lesión sospechosa en la piel.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con factores de riesgo conocidos de cáncer de piel como: fototipos de piel I y II, antecedentes de daños de piel causados por exposición a radiación solar/UV y radioterapia, fumar y tratamiento fotosensibilizante. Se debe aconsejar a los pacientes las posibles medidas de prevención como la exposición limitada a la luz solar y rayos ultravioleta, una protección adecuada al exponerse a la luz solar para disminuir el riesgo de cáncer de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



piel. Las lesiones cutáneas deben examinarse de inmediato, lo que incluye biopsias. Es posible que el uso de hidroclorotiazida también deba reconsiderarse en pacientes con antecedentes de cáncer de piel y de labio no melanoma.

Hipotensión – Pacientes con depleción de volumen: CoAprovel® raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos (Ver Interacciones medicamentosas).

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: Aunque no hay experiencia de CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA administrados durante el segundo y tercer trimestre de gestación, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Por lo tanto, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema renina-angiotensina- aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante la gestación/embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas. Ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.

Alteraciones de la función hepática y renal:

No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) (ver CONTRAINDICACIONES). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.

CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desequilibrio electrolítico y metabólico: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipocalemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o Miopía aguda:

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

El glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede ocasionar pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración del medicamento tan pronto como sea posible. Se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina. (Ver Reacciones Adversas).

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos.

Si las reacciones de fotosensibilidad ocurren durante el tratamiento con medicamentos con hidroclorotiazida, se debe suspender el tratamiento.

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de CoAprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

El uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES)

En pacientes con antecedentes de psoriasis o psoriasis, el uso de CoAprovel® debe ser evaluado cuidadosamente puesto que puede exacerbarse.

Generales: Debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con CoAprovel® en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.e.j.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aguda y/o muerte. La posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, como CoAprovel®, no puede ser excluido.

Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa- galactosa no deben tomar este producto medicinal

Nuevas reacciones adversas

Cuando sea aplicable, las siguientes convenciones de frecuencia del CIOMS son empleadas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro

$< 0.01\%$; Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

Experiencia clínica

La combinación de irbesartán e hidroclorotiazida ha sido evaluada en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Los eventos adversos en pacientes que recibieron CoAprovel® fueron generalmente leves y transitorios sin ninguna relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no fue relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados, que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos a clínicos o de laboratorio fue del 3,6 por ciento para pacientes tratados con el irbesartán/hidroclorotiazida y 6,8 por ciento para los pacientes tratados con placebo ($p=0,023$).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las experiencias medicamentosas adversas (eventos clínicos adversos probable o posiblemente relacionados, o de relación incierta con la terapia), que ocurrieron en al menos 1% de los pacientes tratados en los ensayos controlados con irbesartán / hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o placebo, se muestran en la tabla inferior.

TABLA 1 - Eventos clínicos adversos en estudios sobre hipertensión controlados con placebo

SISTEMA ORGANICO / EVENTO	Incidencia atribuida a la terapia Porcentaje (%) de pacientes*			
	Irbesartán/HCTZ n = 898	Irbesartán n = 400	HCTZ n = 380	Placebo n = 236
General				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3
Cardiovascular				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
Dermatología				
Erupción	0,7	0,3	1,1	0,8
Endocrino				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
Gastrointestinal				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náuseas/vómitos	1,8	1,0	0,8	0
Genitourinario				
Micción anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
Musculoesquelético				
Dolor muscular/esquelético				
Sistema nervioso	0,6	0,3	1,3	0,8
Mareo				
Cefalea				
	5,6	4,0	4,5	3,8
	6,6	4,3	5,8	10,2

* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con CoAprovel® y placebo (p = 0,03).

Otras reacciones adversas (eventos clínicos probable o posiblemente relacionados,



o con una relación incierta con la terapia), que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyen: diarrea, mareo (ortostático), oleadas de calor, cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán en monoterapia, en comparación con los pacientes tratados con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyen: alteraciones del ECG, prurito, dolor abdominal y sensación de debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas de interés clínico con una frecuencia inferior al 0,5 % y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyeron hipotensión y síncope.

Terapia Inicial

Los eventos adversos en los estudios para hipertensión moderada y severa descritos a continuación fueron similares a aquellos reportados en los estudios de hipertensión arriba mencionados.

En un estudio de hipertensión moderada (PAD promedio en sedestación entre 90 y 110 mmHg), los tipos y la incidencia de eventos adversos reportados de los pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial fueron similares al perfil de eventos adversos de pacientes en monoterapia inicial con irbesartán o hidroclorotiazida. No hubo casos reportados de síncope en el grupo que recibió terapia combinada, y hubo un evento reportado en el grupo de la monoterapia con hidroclorotiazida.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de eventos adversos pre-definidos para CoAprovel®, irbesartán e hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%, 0% y 0% para hipotensión; 3,0%, 3,8% y 1,0% para mareo; 5,5%, 3,8% y 4,8% para dolor de cabeza; 1,2%, 0% y 1,0% para hipercalemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos en CoAprovel®, irbesartán sólo e hidroclorotiazida sólo fueron 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (promedio PAD sedestación >110mmHg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas del seguimiento fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con Irbesartán como terapia inicial. La incidencia de eventos adversos pre-definidos con CoAprovel® e irbesartán, respectivamente, fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; 0,6% y 0,4% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos con CoAprovel® e irbesartán sólo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

Experiencia Post-comercialización

Así como con otros antagonistas de los receptores de angiotensina-II, han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, reacción anafiláctica incluido shock anafiláctico) con el irbesartán como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido informados durante la vigilancia postmercado,: vértigo, astenia, hipercalemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, tinnitus, trombocitopenia (incluida púrpura trombocitopénica), psoriasis (y empeoramiento de la psoriasis), fotosensibilidad y la función renal alterada, inclusive casos de insuficiencia renal en pacientes en riesgo.

Otros eventos adversos (independientemente de su relación con el medicamento) reportados con el uso de hidroclorotiazida sólo incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis, sialoadenitis, vértigo, parestesias, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemolítica, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutáneas), alteraciones respiratorias (incluyen neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas, (incluyen hiponatremia e hipocalcemia), alteraciones de la función renal, nefritis intersticial, espasmos musculares, debilidad, cansancio y trastornos oculares (visión borrosa transitoria, glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o miopía aguda) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Frecuencia desconocida

Cáncer de piel y labios no melanoma* [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)].

*Basado en los datos disponibles de dos estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y cáncer de piel y de labios no melanoma

Anormalidades de las Pruebas de laboratorio

Ningún cambio clínicamente significativo en los parámetros de pruebas de laboratorio ocurrió en estudios clínicos controlados de CoAprovel®

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Basado en datos in vitro, no debe esperarse ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudio de interacción clínica, no se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica significativa cuando irbesartán se administró con warfarina (un medicamento metabolizado por la CYP2C9). Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipina o hidroclorotiazida.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La combinación de CoAprovel® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o daño renal moderado a severo ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y no es recomendado en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): el uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

Basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina- angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos que incrementan la calemia con irbesartán pueden causar incrementos del potasio sérico. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo a los inhibidores selectivos de las ciclooxigenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como el irbesartán, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar la función renal de manera periódica en pacientes que reciben irbesartán y AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede ser atenuado por la administración de los AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede potenciar la hipotensión ortostática inducida por diuréticos tiazídicos.

Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina): las tiazidas pueden elevar los niveles séricos de glucosa, por lo que pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los antidiabéticos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos antigotosos: pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos antigotosos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico.

Glucósidos cardiacos (e.j.: digoxina) y otros medicamentos antiarrítmicos (Por e.j.: sotalol) - la hipocalemia inducida por diuréticos puede acentuar las arritmias cardiacas.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a la reducción de la excreción. Si se prescribe calcio, o medicamentos ahorradores de calcio (ej. terapia con vitamina D), se deben monitorear los niveles séricos de calcio y en consecuencia ajustar la dosis de calcio.

Resina de Colestiramina y clorhidrato de colestipol: la absorción de hidroclorotiazida puede verse disminuida o retrasada. CoAprovel® debe ser tomado al menos una hora antes o cuatro horas después de la administración de estos medicamentos.

Litio: se ha reportado incrementos en la concentración sérica de litio y toxicidad por litio, con el uso concomitante de irbesartán.

Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas (P.ej., AINES): en algunos pacientes la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos de los diuréticos tiazídicos.

Otros diuréticos y medicamentos antihipertensivo : el componente tiazida de CoAprovel® puede incrementar o potenciar las acciones de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente los medicamentos bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. La hidroclorotiazida puede interactuar con el diazóxido; la glucemia, los niveles séricos de ácido úrico y la presión arterial deben ser monitoreados.

Medicamentos empleados durante la cirugía: Los efectos de relajantes musculares no despolarizantes, preanestésicos y anestésicos utilizados en la cirugía (P.ej., tubocurarina) pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida; ajustes de la dosis pueden ser requeridos. Los agentes preanestésicos y agentes anestésicos deben ser administrados en dosis reducidas, y si es posible, discontinuar la terapia de hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carbamazepina: El uso concomitante de la carbamazepina e hidroclorotiazida ha sido asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Los electrolitos deben monitorizarse durante la terapia conjunta. Si es posible, utilizar otra clase de diurético

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CoAprovel CCDS V.15 LRC 11 de octubre de 2018. Revisión febrero de 2019**
- **Información para Prescribir Versión CoAprovel CCDS V.15 LRC 11 de octubre de 2018. Revisión febrero de 2019**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

En pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con irbesartán 300 mg en monoterapia, CoAprovel®(irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg) una vez al día puede ser administrado, con o sin comidas.

CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) puede ser iniciado en pacientes que no están controlados adecuadamente con hidroclorotiazida o irbesartán sólo. Pacientes que no responden adecuadamente a CoAprovel® (irbesartán 150mg/hidroclorotiazida 12,5mg) es posible aumentarles la dosis a CoAprovel® (irbesartán 300mg/hidroclorotiazida 12,5mg). No se recomiendan dosis superiores a 300mg de irbesartán/25mg hidroclorotiazida. Si la presión arterial no es controlada adecuadamente con CoAprovel® sólo, otros agentes antihipertensivos (P.ej., agentes beta- bloqueadores, agentes bloqueadores de los canales de calcio de larga acción) pueden ser añadidos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia inicial

La dosis habitual de inicio para CoAprovel® es 150mg/12,5mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de una tableta de 300mg/25mg una vez al día para el control de la presión arterial.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

En pacientes con depleción severa del volumen intravascular y/o de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos, debe corregirse la depleción de sodio y/o volumen antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel®.

Alteraciones de la función renal

En pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina >30 ml/min), generalmente, no es necesaria una reducción de la dosis. Sin embargo, debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® no se recomienda en pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina <30 ml/min).

Alteraciones de la función hepática

No es necesario realizar ajustes de la dosis de CoAprovel® en pacientes con alteración leve a moderada de la función hepática. Debido al componente hidroclorotiazida, CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Pacientes ancianos

En general, no es necesaria la reducción de las dosis en pacientes ancianos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos con pacientes que recibieron CoAprovel® no se observaron diferencias generales, en cuanto a la eficacia y seguridad para pacientes de mayor edad (65 años o más) ni en pacientes jóvenes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de piel no melanoma

En dos estudios epidemiológicos basados en registros nacionales de cáncer de Dinamarca, se observó un mayor riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)] con un aumento de la dosis acumulada de exposición a HCTZ. Las acciones fotosensibilizadoras de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel y de los labios no melanoma.

Los pacientes que toman HCTZ deben ser informados del riesgo de cáncer de piel y de labios no melanoma y se les debe recomendar que revisen regularmente su piel para detectar nuevas lesiones e informen de inmediato cualquier lesión sospechosa en la piel.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con factores de riesgo conocidos de cáncer de piel como: fototipos de piel I y II, antecedentes de daños de piel causados por exposición a radiación solar/UV y radioterapia, fumar y tratamiento fotosensibilizante. Se debe aconsejar a los pacientes las posibles medidas de prevención como la exposición limitada a la luz solar y rayos ultravioleta, una protección adecuada al exponerse a la luz solar para disminuir el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas deben examinarse de inmediato, lo que incluye biopsias. Es posible que el uso de hidroclorotiazida también deba reconsiderarse en pacientes con antecedentes de cáncer de piel y de labio no melanoma.

Hipotensión – Pacientes con depleción de volumen: CoAprovel® raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: Aunque no hay experiencia de CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA administrados durante el segundo y tercer trimestre de gestación, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Por lo tanto, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema renina-angiotensina- aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante la gestación/embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas. Ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.

Alteraciones de la función hepática y renal:

No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.

CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Desequilibrio electrolítico y metabólico: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipocalemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o Miopía aguda:

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

El glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede ocasionar pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la administración del medicamento tan pronto como sea posible. Se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos.

Si las reacciones de fotosensibilidad ocurren durante el tratamiento con medicamentos con hidroclorotiazida, se debe suspender el tratamiento.

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de CoAprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

El uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

En pacientes con antecedentes de psoriasis o psoriasis, el uso de CoAprovel® debe ser evaluado cuidadosamente puesto que puede exacerbarse.

Generales: Debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con CoAprovel® en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.e.j.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, como CoAprovel®, no puede ser excluido.

Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa- galactosa no deben tomar este producto medicinal

Nuevas reacciones adversas

Cuando sea aplicable, las siguientes convenciones de frecuencia del CIOMS son empleadas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro

$< 0.01\%$; Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

Experiencia clínica

La combinación de irbesartán e hidroclorotiazida ha sido evaluada en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Los eventos adversos en pacientes que recibieron CoAprovel® fueron generalmente leves y transitorios sin ninguna relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no fue relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados, que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos a clínicos o de laboratorio fue del 3,6 por ciento para pacientes tratados con el

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



irbesartán/hidroclorotiazida y 6,8 por ciento para los pacientes tratados con placebo ($p=0,023$).

Las experiencias medicamentosas adversas (eventos clínicos adversos probable o posiblemente relacionados, o de relación incierta con la terapia), que ocurrieron en al menos 1% de los pacientes tratados en los ensayos controlados con irbesartán / hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o placebo, se muestran en la tabla inferior.

TABLA 1 - Eventos clínicos adversos en estudios sobre hipertensión controlados con placebo

SISTEMA ORGANICO / EVENTO	Incidencia atribuida a la terapia Porcentaje (%) de pacientes*			
	Irbesartán/HCTZ n = 898	Irbesartán n = 400	HCTZ n = 380	Placebo n = 236
General				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3
Cardiovascular				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
Dermatología				
Erupción	0,7	0,3	1,1	0,8
Endocrino				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
Gastrointestinal				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náuseas/vómitos	1,8	1,0	0,8	0
Genitourinario				
Micción anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
Musculoesquelético				
Dolor muscular/esquelético	0,6	0,3	1,3	0,8
Sistema nervioso				
Mareo				
Cefalea				
	5,6	4,0	4,5	3,8
	6,6	4,3	5,8	10,2

* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con CoAprovel®

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y placebo ($p = 0,03$).

Otras reacciones adversas (eventos clínicos probable o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con la terapia), que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyen: diarrea, mareo (ortostático), oleadas de calor, cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán en monoterapia, en comparación con los pacientes tratados con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyen: alteraciones del ECG, prurito, dolor abdominal y sensación de debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas de interés clínico con una frecuencia inferior al 0,5 % y con una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en el grupo tratado con placebo, incluyeron hipotensión y síncope.

Terapia Inicial

Los eventos adversos en los estudios para hipertensión moderada y severa descritos a continuación fueron similares a aquellos reportados en los estudios de hipertensión arriba mencionados.

En un estudio de hipertensión moderada (PAD promedio en sedestación entre 90 y 110 mmHg), los tipos y la incidencia de eventos adversos reportados de los pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial fueron similares al perfil de eventos adversos de pacientes en monoterapia inicial con irbesartán o hidroclorotiazida. No hubo casos reportados de síncope en el grupo que recibió

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia combinada, y hubo un evento reportado en el grupo de la monoterapia con hidroclorotiazida.

La incidencia de eventos adversos pre-definidos para CoAprovel®, irbesartán e hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%, 0% y 0% para hipotensión; 3,0%, 3,8% y 1,0% para mareo; 5,5%, 3,8% y 4,8% para dolor de cabeza; 1,2%, 0% y 1,0% para hipercalemia; y 0,9%, 0% y 0% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos en CoAprovel®, irbesartán sólo e hidroclorotiazida sólo fueron 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (promedio PAD sedestación >110mmHg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas del seguimiento fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con Irbesartán como terapia inicial. La incidencia de eventos adversos pre-definidos con CoAprovel® e irbesartán, respectivamente, fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; 0,6% y 0,4% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos con CoAprovel® e irbesartán sólo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

Experiencia Post-comercialización

Así como con otros antagonistas de los receptores de angiotensina-II, han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, reacción anafiláctica incluido shock anafiláctico) con el irbesartan como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido informados durante la vigilancia postmercado: vértigo, astenia, hipercalemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, tinnitus, trombocitopenia (incluida púrpura trombocitopénica), psoriasis (y empeoramiento de la psoriasis), fotosensibilidad y la función renal alterada, inclusive casos de insuficiencia renal en pacientes en riesgo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos (independientemente de su relación con el medicamento) reportados con el uso de hidroclorotiazida sólo incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis, sialoadenitis, vértigo, parestesias, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutáneas), alteraciones respiratorias (incluyen neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas, (incluyen hiponatremia e hipocalcemia), alteraciones de la función renal, nefritis intersticial, espasmos musculares, debilidad, cansancio y trastornos oculares (visión borrosa transitoria, glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o miopía aguda).

Frecuencia desconocida

Cáncer de piel y labios no melanoma* [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)].

***Basado en los datos disponibles de dos estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y cáncer de piel y de labios no melanoma**

Anormalidades de las Pruebas de laboratorio

Ningún cambio clínicamente significativo en los parámetros de pruebas de laboratorio ocurrió en estudios clínicos controlados de CoAprovel®

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Basado en datos in vitro, no debe esperarse ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudio de interacción clínica, no se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica significativa cuando irbesartán se administró con warfarina

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(un medicamento metabolizado por la CYP2C9). Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipina o hidroclorotiazida.

La combinación de CoAprovel® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o daño renal moderado a severo ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y no es recomendado en otros pacientes.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): el uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no está recomendado en otros pacientes.

Basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina- angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos que incrementan la calemia con irbesartán pueden causar incrementos del potasio sérico. La terapia concurrente con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo a los inhibidores selectivos de las ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como el irbesartán, puede resultar en un deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar la función renal de manera periódica en pacientes que reciben irbesartán y AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede ser atenuado por la administración de los AINES incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Puede potenciar la hipotensión ortostática inducida por diuréticos tiazídicos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos antidiabéticos (fármacos orales e insulina): las tiazidas pueden elevar los niveles séricos de glucosa, por lo que pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los antidiabéticos.

Medicamentos antigotosos: pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos antigotosos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico.

Glucósidos cardiacos (e.j.: digoxina) y otros medicamentos antiarrítmicos (Por e.j.: sotalol) - la hipocalcemia inducida por diuréticos puede acentuar las arritmias cardiacas.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a la reducción de la excreción. Si se prescribe calcio, o medicamentos ahorradores de calcio (ej. terapia con vitamina D), se deben monitorear los niveles séricos de calcio y en consecuencia ajustar la dosis de calcio.

Resina de Colestiramina y clorhidrato de colestipol: la absorción de hidroclorotiazida puede verse disminuida o retrasada. CoAprovel® debe ser tomado al menos una hora antes o cuatro horas después de la administración de estos medicamentos.

Litio: se ha reportado incrementos en la concentración sérica de litio y toxicidad por litio, con el uso concomitante de irbesartán.

Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas (P.ej., AINES): en algunos pacientes la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos de los diuréticos tiazídicos.

Otros diuréticos y medicamentos antihipertensivo : el componente tiazida de CoAprovel® puede incrementar o potenciar las acciones de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente los medicamentos bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. La hidroclorotiazida puede interactuar con el diazóxido; la glucemia, los niveles séricos de ácido úrico y la presión arterial deben ser monitoreados.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos empleados durante la cirugía: Los efectos de relajantes musculares no despolarizantes, preanestésicos y anestésicos utilizados en la cirugía (P.ej., tubocurarina) pueden ser potenciados por la hidroclorotiazida; ajustes de la dosis pueden ser requeridos. Los agentes preanestésicos y agentes anestésicos deben ser administrados en dosis reducidas, y si es posible, discontinuar la terapia de hidroclorotiazida una semana antes de la cirugía.

Carbamazepina: El uso concomitante de la carbamazepina e hidroclorotiazida ha sido asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Los electrolitos deben monitorizarse durante la terapia conjunta. Si es posible, utilizar otra clase de diurético

3.1.9.9. ESBRIET

Expediente : 20093425
Radicado : 20191045892
Fecha : 13/03/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de Pirfenidona

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- uso concomitante de fluvoxamina.
- insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- insuficiencia renal grave ($\text{crcl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función hepática:

Se han descrito elevaciones de la alt y ast más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (lsn) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con esbriet. Se deben realizar pruebas de la función hepática (alt, ast y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con esbriet, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de alt, ast o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de alt/ast:

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y $=5$ veces el lsn después de iniciar el tratamiento con esbriet se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de esbriet. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas $=5$ veces el lsn, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del lsn, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase b de child-pugh), la exposición a esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases a y b de child-pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de cyp1a2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:

Durante el tratamiento con esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos uva). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Mareos:

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con esbriet.

Cansancio:

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso:

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de esbriet en mujeres embarazadas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas (= 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de esbriet durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con esbriet, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con esbriet para la madre.

Fertilidad:

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión CDS 8.0 Mar 2017

Nueva dosificación

Se realiza ajuste en la sección de Pautas Posológicas Especiales. Insuficiencia Renal y se incluye información correspondiente a la nueva forma farmacéutica Tabletas recubiertas de 801 mg en proceso de registro, y bajo evaluación de información para prescribir e inserto, la cual corresponde a la aquí solicitada.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Historia de angioedema con pirfenidona (v. 2.4. Precauciones especiales de uso)
- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min.) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Nuevas reacciones adversas
Versión CDS 8.0 Mar 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para Prescribir Versión CDS 8.0 Mar 2017**

Nueva dosificación

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d de la siguiente forma:

- ☐ **Días 1-7:** una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d).
- ☐ **Días 8-14:** una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d).
- ☐ **Día 15 en adelante:** una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a

efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a (267-534 mg) 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un

exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alaninaaminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis".

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado, y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.

Población pediátrica: Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del límite superior normal (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica:

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación (que pueda interferir con el estudio), descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de la pirfenidona y de la 5-carboxi-pirfenidona, su metabolito, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados evidenciaron un aumento medio del 60% de la exposición a la pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) a pacientes con insuficiencia hepática moderada.

La pirfenidona debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y es preciso vigilarlos estrechamente para detectar signos de toxicidad, sobre todo si están tomando concomitantemente algún inhibidor conocido del CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado, y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los

pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema (erupción cutánea) por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en casos leves o graves de reacción o exantema por fotosensibilidad.

Angioedema

Se han recibido reportes de angioedema (algunos serios), tales como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede ser asociados con dificultad para respirar o sibilancias en relación con el uso de Esbriet en el entorno de post-comercialización. Por lo tanto, en los pacientes que desarrollan signos o síntomas de angioedema tras la administración de Esbriet se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Pacientes con angioedema debe manejarse de acuerdo con el estándar de atención. Esbriet no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de angioedema con pirfenidona.

Mareos:

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio:

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso:

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Esbriet, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet para la madre.

Fertilidad:

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante la experiencia de estudios clínicos con Esbriet a una dosis de 2,403 mg/día en comparación con placebo, respectivamente, fueron náuseas (32.4% versus 12.2%), erupción (26.2% versus 7.7%), diarrea (18.8% versus 14.4%), fatiga (18.5% versus 10.4%), dispepsia (16.1% versus 5.0%), anorexia (11.4% versus 3.5%), dolor de cabeza (10.1% versus 7.7%) y reacciones de fotosensibilidad (9.3% versus 1.1%).

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos que incluyeron 1,650

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



voluntarios y pacientes. Más de 170 pacientes han sido investigados en estudios abiertos durante más de cinco años y algunos hasta 10 años.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas con una frecuencia de $\geq 2\%$ en 623 pacientes que recibieron Esbriet a la dosis recomendada de 2.403 mg / día en tres estudios combinados de Fase III pivotaes. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización también se enumeran en la Tabla 1. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos del sistema (SOC) y dentro de cada agrupación de frecuencias [Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)] las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet por frecuencia y SOC MedDRA en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)		
Clase de órganos y sistemas		Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior; infección del tracto urinario		Frecuente
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.		
Agranulocitosis ⁽¹⁾		Rara vez
Trastornos del sistema inmunológico.		
Angioedema ⁽¹⁾		Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia		Muy frecuente
Disminución del peso		Frecuente
Disminución del apetito		Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio		Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea		Muy frecuente
Mareos; somnolencia; disgeusia; letargo		Frecuente
Trastornos Vasculares		
Sofoco		Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		
Disnea común; tos; tos productiva		Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia; Náuseas; Diarrea		Muy frecuente
Enfermedad de reflujo gastroesofágico; vomito; distensión abdominal; incomodidad abdominal; dolor abdominal; dolor abdominal superior; malestar estomacal; gastritis; estreñimiento; flatulencia		Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada; AST elevada; gamma glutami transferasa aumentada		Frecuente
Aumento de la bilirrubina sérica total en combinación con aumentos de ALT y AST ¹		Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad, rash		Frecuente
Prurito, eritema; piel seca; erupción eritematosa; erupción macular; erupción prurítica		Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia; Artralgias		Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga		Muy frecuente
Astenia, dolor torácico no cardíaco		Frecuente
Intoxicación por lesiones y complicaciones de procedimiento.		
Quemadura de sol		Frecuente

1. Identificado a través de la vigilancia post-comercialización.

3.1.9.10. OLANZAPINA 10mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19976270
 Radicado : 20191048439
 Fecha : 15/03/2019
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Acta No. 14 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Olanzapina

Forma farmacéutica: Tabletas reubiertas

Indicaciones:

Medicamento antipsicótico alternativo para el tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento alternativo de pacientes con manía bipolar, que no han respondido a la terapéutica tradicional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática o íleo paralítico, insuficiencia cardíaca congestiva. Debe tenerse precaución en pacientes con alt elevada y/o ast en pacientes con signos y síntomas de deterioro hepático y para aquellos tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Precaución con pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier causa, en pacientes con una historia de depresión de la médula ósea o toxicidad inducidas por el medicamento con la ocurrencia de fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de síndrome maligno neuroléptico, el medicamento debe ser discontinuado.

El medicamento debe usarse cautelosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones o presentan condiciones asociadas con convulsiones.

El riesgo de disquinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y por lo tanto si aparecen los signos y síntomas de disquinesia tardía se debe reducir la dosis o discontinuar el medicamento. Para los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC debe tenerse precaución cuando es administrado en combinación con otros medicamentos centralmente activos y alcohol. Puede antagonizar los efectos de agonistas directos o indirectos de la dopamina. Es recomendable que la presión arterial sea medida periódicamente en pacientes mayores de 65 años. Debe tenerse precaución cuando es administrada con medicamentos que aumentan el intervalo QTc especialmente en el anciano.

Embarazo, lactancia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Deben enviar reportes periódicos cada seis meses de verificación de eficacia y seguridad a largo plazo y reacciones adversas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión RIF - Olanzapina_T_10mg_14-Mar-19 - CO

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración:

Oral.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de Olanzapina debe tomar y durante cuánto tiempo. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas pero no deje de tomar Olanzapina a menos que se lo diga su médico.

Adultos

- Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.
- Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación
- Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.
- En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.
- Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.
- Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Debe tomar sus comprimidos de Olanzapina una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Puede tomarlos con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de Olanzapina son para administración vía oral. Debe tragar los comprimidos de Olanzapina enteros con agua.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Los pacientes que han tomado más Olanzapina del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden ser: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento de la tensión arterial o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital si nota cualquiera de los síntomas antes mencionados. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

Si olvidó tomar Olanzapina Tome sus comprimidos tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Olanzapina: No interrumpa el tratamiento simplemente porque note que se encuentra mejor. Es muy importante que continúe tomando Olanzapina mientras se lo diga su médico. Si deja de tomar Olanzapina de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración, imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle que reduzca la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento

Nuevas contraindicaciones

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntoma, infórmelo a su médico tratante. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Contraindicado en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho

Nuevas precauciones o advertencias

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia: Olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiacepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (AACV p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de AACV comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 %, respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Una edad superior a 75 años y la demencia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tipo vascular / mixta se identificaron como factores de riesgo para la aparición de AACV en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson: No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes: De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes. Ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal. En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas por ejemplo medición de glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y después, anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y de manera trimestral. Alteraciones lipídicas: En ensayos clínicos controlados con placebo se han observado alteraciones adversas en los lípidos en los pacientes tratados con olanzapina. Las alteraciones lipídicas deben ser tratadas de la forma clínica apropiada, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, se les debe realizar un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y cada 5 años a partir de entonces.

Actividad anticolinérgica: Aunque olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda tener precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática: Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas, alanin transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia: Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por medicamentos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suspensión del tratamiento: Se han notificado, en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente.

Intervalo QT: En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] J 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: Poco frecuente (menor o igual 0,1 % y $< 1\%$), se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC: Teniendo en cuenta los efectos primarios de olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda cuidado cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones: Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan disminuir el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía: En estudios comparativos de un año de duración o menos, olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la finalización del tratamiento.

Hipotensión postural: Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma infrecuente. Se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco: En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis combinado.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés): El medicamento antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco frecuente pero grave que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo, conocida como reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Los pacientes que toman productos que contienen olanzapina que desarrollan una fiebre con sarpullido y ganglios linfáticos hinchados o hinchazón de la cara, deben buscar atención médica de inmediato.

Población pediátrica: El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Los estudios realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactosa: Olanzapina comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

- Movimientos inusuales (un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) especialmente de la cara o de la lengua.
- Coágulos sanguíneos en las venas (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), especialmente en las piernas (los síntomas incluyen sudoración, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden viajar a través de la sangre hacia los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico de inmediato.
- Combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Adultos: Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas por la notificación espontánea y en los ensayos clínicos son:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos de la sangre y de sistema linfático				
Eosinofilia, Leucopenia, Neutropenia			Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso	Niveles de colesterol elevados, Niveles de glucosa elevados, Niveles de triglicéridos elevados, Glucosuria, Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal	Hipotermia	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos, Acatisia, Parkinsonismo, Discinesia	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones, Distonía (incluyendo crisis oculogíras), Discinesia tardía, Amnesia, Disartria.	Síndrome Neuroléptico Maligno, Síntomas de retirada.	
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia, Prolongación del intervalo QTc.	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)		
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
		Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales:				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad, Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia		Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, Retención urinaria, Dificultad para iniciar la micción.		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
	Disfunción eréctil en hombres, Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea, Agrandamiento de las mamas, Galactorrea en mujeres, Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo	Síndrome de abstinencia neonatal fármaco Trastornos del aparato reproductivo y de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia, Cansancio, Edema, Fiebre.			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina	Aumento de la fosfatasa alcalina, Niveles elevados de creatinofosquinasa, Gamma glutamil transferasa alta, Ácido úrico elevado	Aumento de la bilirrubina total		

Nota: Por espacio se allega anexo de tabla de reacciones adversas ANEXO 1. Para facilitar su revisión

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (≥ 10 %) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento ≥ 7 % del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4 % de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de ≥ 7 % del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9 % de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina:

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2: El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibición del CYP1A2: Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la Cmax de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino.

Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad: El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos: La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.* La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC: Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc: Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de preacuciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión RIF - Olanzapina_T_10mg_14-Mar-19 - CO**

Nueva dosificación

Dosis y via de administracion:

Oral.

Su médico le indicará cuántos comprimidos de Olanzapina debe tomar y durante cuánto tiempo. Consulte con su médico si vuelve a sufrir los síntomas pero no deje de tomar Olanzapina a menos que se lo diga su médico.

Adultos

- **Esquizofrenia:** La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.
- **Episodio maníaco:** La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación
- **Prevención de la recaída en el trastorno bipolar:** La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.
- **En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

- Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

- Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.

- Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Debe tomar sus comprimidos de Olanzapina una vez al día, siguiendo las indicaciones de su médico. Procure tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Puede tomarlos con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de Olanzapina son para administración vía oral. Debe tragar los comprimidos de Olanzapina enteros con agua.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Los pacientes que han tomado más Olanzapina del que debían, han experimentado los siguientes síntomas: latidos rápidos del corazón, agitación/agresividad, problemas con el habla, movimientos inusuales (especialmente de la cara y de la lengua) y un nivel reducido de consciencia. Otros síntomas pueden ser: confusión aguda, convulsiones (epilepsia), coma, una combinación de fiebre, respiración rápida, sudor, rigidez muscular, somnolencia o letargo, enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, aspiración, aumento de la tensión arterial o disminución de la tensión arterial, ritmos anormales del corazón. Póngase en contacto con su médico o diríjase inmediatamente al hospital si nota cualquiera de los síntomas antes mencionados. Enséñele al médico el envase con los comprimidos.

Si olvidó tomar Olanzapina Tome sus comprimidos tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Olanzapina: No interrumpa el tratamiento simplemente porque note que se encuentra mejor. Es muy importante que continúe tomando Olanzapina mientras se lo diga su médico. Si deja de tomar Olanzapina de forma repentina, pueden aparecer síntomas como sudoración,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



imposibilidad para dormir, temblor, ansiedad, o náuseas y vómitos. Su médico puede sugerirle que reduzca la dosis gradualmente antes de dejar el tratamiento

Nuevas contraindicaciones

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Contraindicado en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho

Nuevas precauciones o advertencias

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia: Olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiacepinas. Sin embargo la incidencia de muerte

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (AACV p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de AACV comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 %, respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Una edad superior a 75 años y la demencia de tipo vascular / mixta se identificaron como factores de riesgo para la aparición de AACV en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson: No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes: De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes. Ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal. En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas por ejemplo medición de glucosa en sangre al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y después, anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo al inicio del estudio, 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y de manera trimestral.

Alteraciones lipídicas: En ensayos clínicos controlados con placebo se han observado alteraciones adversas en los lípidos en los pacientes tratados con olanzapina. Las alteraciones lipídicas deben ser tratadas de la forma clínica apropiada, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Olanzapina, se les debe realizar un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo al inicio del estudio, 12 semanas después de comenzar el tratamiento con olanzapina y cada 5 años a partir de entonces.

Actividad anticolinérgica: Aunque olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda tener precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función hepática: Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas, alanin transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia: Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por medicamentos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Suspensión del tratamiento: Se han notificado, en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente.

Intervalo QT: En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] J 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo: Poco frecuente (menor o igual 0,1 % y $< 1\%$), se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC: Teniendo en cuenta los efectos primarios de olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda cuidado cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones: Olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan disminuir el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía: En estudios comparativos de un año de duración o menos, olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la finalización del tratamiento.

Hipotensión postural: Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma infrecuente. Se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco: En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis combinado.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

(DRESS, por sus siglas en inglés): El medicamento antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco frecuente pero grave que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo, conocida como reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Los pacientes que toman productos que contienen olanzapina que desarrollan una fiebre con sarpullido y ganglios linfáticos hinchados o hinchazón de la cara, deben buscar atención médica de inmediato.

Población pediátrica: El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Los estudios realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina.

Lactosa: Olanzapina comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted tiene:

- **Movimientos inusuales (un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) especialmente de la cara o de la lengua.**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Coágulos sanguíneos en las venas (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), especialmente en las piernas (los síntomas incluyen sudoración, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden viajar a través de la sangre hacia los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, acuda al médico de inmediato.**
- **Combinación de fiebre, respiración acelerada, sudoración, rigidez muscular y un estado de obnubilación o somnolencia (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).**

Adultos: Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas por la notificación espontánea y en los ensayos clínicos son:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos de la sangre y de sistema linfático				
Eosinofilia, Leucopenia, Neutropenia			Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso	Niveles de colesterol elevados, Niveles de glucosa elevados, Niveles de triglicéridos elevados, Glucosuria, Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal	Hipotermia	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos, Acatisia, Parkinsonismo, Discinesia	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones, Distonía (incluyendo crisis oculogíras), Discinesia tardía, Amnesia, Disartria.	Síndrome Neuroléptico Maligno, Síntomas de retirada.	
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia, Prolongación del intervalo QTc.	Taquicardia ventricular/fibrilación, muerte súbita	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)		
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
		Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales:				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad, Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia		Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, Retención urinaria, Dificultad para iniciar la micción.		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
	Disfunción eréctil en hombres, Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea, Agrandamiento de las mamas, Galactorrea en mujeres, Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres	Priapismo	Síndrome de abstinencia neonatal fármaco Trastornos del aparato reproductivo y de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia, Cansancio, Edema, Fiebre.			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina	Aumento de la fosfatasa alcalina, Niveles elevados de creatinofosfoquinasa, Gamma glutamil transferasa alta, Ácido úrico elevado	Aumento de la bilirrubina total		

Nota: Por espacio se allega anexo de tabla de reacciones adversas ANEXO 1. Para facilitar su revisión

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por medicamentos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia (≥ 10 %) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento ≥ 7 % del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4 % de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de ≥ 7 % del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9 % de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina:

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2: El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas



parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2: Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la Cmax de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino.

Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad: El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos: La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.* La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.



Actividad general sobre el SNC: Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc: Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

3.1.9.11. CLAVULIN TABLETAS 1g

Expediente : 209244
Radicado : 20191035247
Fecha : 27/02/2019
Interesado : GSK Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 875mg de Amoxicilina Trihidratada equivalente a Amoxicilina (Acido Libre Puro) + 125mg de Clavunato de Potasio equivalente a Acido Clavulanico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de b-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad las formulaciones orales de clavulin, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:

1. Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
3. Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.
4. Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.
5. Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.
6. Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares.
7. Otras infecciones, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal

La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo.

Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin

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
- Inserto Versión GDS25/IP12

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección.

Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza al tomarlo al inicio de una comida.

El tratamiento no se debe extender más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.

La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuarla con una preparación oral.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas se deben tragar enteras sin masticar. Si es necesario, las tabletas se pueden partir a la mitad y tragarlas sin masticarlas.

CLAVULIN tabletas no se recomienda en niños de 12 años o menos.

Adultos y niños mayores de 12 años.

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones de grado leve a moderado Una tableta de CLAVULIN 625 mg, cada 12 horas

Infecciones severas Una tableta de CLAVULIN 1 g, cada 12 horas

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto. CLAVULIN tabletas de 1 g sólo se deben usar en pacientes con una velocidad de depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 12 horas.
CrCl < 10 mL/minuto	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 24 horas.
Hemodiálisis	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 24 horas, más una tableta adicional durante la diálisis, dosis que se debe repetir al término de la diálisis (puesto que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión GDS25/IPi12**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

La dosis depende de la edad y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección.

Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza al tomarlo al inicio de una comida.

El tratamiento no se debe extender más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.

La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuarla con una preparación oral.

Las tabletas se deben tragar enteras sin masticar. Si es necesario, las tabletas se pueden partir a la mitad y tragarlas sin masticarlas.

CLAVULIN tabletas no se recomienda en niños de 12 años o menos.

Adultos y niños mayores de 12 años.

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones de grado leve a moderado Una tableta de CLAVULIN 625 mg, cada 12 horas

Infecciones severas Una tableta de CLAVULIN 1 g, cada 12 horas

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto. CLAVULIN tabletas de 1 g sólo se deben usar en pacientes con una velocidad de depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 12 horas.
----------------------	--

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CrCl < 10 mL/minuto	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 24 horas.
Hemodiálisis	Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 24 horas, más una tableta adicional durante la diálisis, dosis que se debe repetir al término de la diálisis (puesto que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

3.1.9.12. ACTONEL 150 MG

Expediente : 20001228
Radicado : 20191036877
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Risedronato Sódico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al risedronato sódico o a cualquiera de sus excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes.

Acta23/2008 (2.1.25)

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

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Nov. 2016. CCSI Versión 10 – 16/10/2015

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

En adultos, la dosis recomendada es un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez al mes. El comprimido debe ser tomado el mismo día, cada mes.

- La absorción del risedronato sódico es afectada por los alimentos y cationes polivalentes, razón por la cual a fin de asegurar la absorción adecuada, las pacientes deben tomar el Actonel® 150 mg antes del desayuno: por lo menos 30 minutos antes del primer alimento, otros medicamentos o bebida del día (diferente del agua). El agua es la única bebida que se debe tomar con Actonel® 150 mg. Tomar en cuenta que las aguas minerales tienen una mayor concentración de calcio y por lo tanto no deben ser utilizadas.

Las pacientes que olviden una dosis de Actonel® 150 mg, deben proceder de la siguiente manera:

- Si la dosis programada para el mes siguiente está a más de 7 días, el comprimido debe ser tomado a la mañana siguiente que la paciente recuerde la omisión. Las pacientes deben después volver a tomar Actonel® 150 mg una vez al mes en el día que normalmente la ingieren.
- Si la dosis programada para el próximo mes está dentro de 7 días, las pacientes deben esperar hasta su dosis programada del próximo mes y luego continuar tomando Actonel® 150 mg una vez al mes como fue programado originalmente.

NO deben ingerirse dos (2) comprimidos en la misma semana.

El comprimido debe ser ingerido entero, no triturar ni masticar. Para ayudar a que el comprimido llegue al estómago el Actonel® 150 mg se debe tomar en posición vertical con un vaso de agua pura (>120 mL). Las pacientes no deben acostarse durante los 30 minutos siguientes a la toma del comprimido.

Se deben considerar los suplementos de calcio y vitamina D si la ingestión de estos elementos en la dieta es insuficiente.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos: No es necesario ajustar la dosificación porque la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en ancianos (>60 años de edad) comparados con sujetos jóvenes.

Deterioro renal: No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que tienen deterioro renal leve a moderado. El uso del risedronato sódico está contraindicado en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min).

Niños: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Actonel® 150 mg en niños y adolescentes.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente sobre la base de los beneficios y riesgos potenciales del risedronato de sodio sobre una base de pacientes individuales, especialmente después de 5 o más años de uso.

Nuevas precauciones o advertencias

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis está relacionada a la presencia de baja densidad mineral ósea y/o prevalencia de fracturas.

La edad avanzada o factores de riesgo clínicos para fractura, por sí solas, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que respalda la eficacia de los bifosfonatos, incluyendo el risedronato sódico en personas de edad muy avanzada (>80 años) es limitada.

Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en:

- Pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasen el tránsito o el vaciamiento del esófago como, p.ej. estenosis o acalasia.
- Pacientes que no pueden permanecer en posición vertical durante por lo menos 30 minutos después de tomar la tableta.
- Pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales superiores, activos ó recientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El médico que prescribe, debe enfatizar al paciente la importancia de prestar atención a las instrucciones de dosificación y a estar alerta ante cualquier signo o síntomas de posible lesión esofágica. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica oportuna si presentan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o aparición o empeoramiento de acidez gástrica (pirosis).

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg. Se deberán tratar otras perturbaciones del metabolismo óseo y mineral (es decir disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) en el momento de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg.

La osteonecrosis de mandíbula ha sido observada principalmente en pacientes con cáncer sometidos a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis) que estaban recibiendo bifosfonatos vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoides. Se han reportado algunos casos de osteonecrosis en pacientes con osteoporosis postmenopáusia que recibieron bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, escasa higiene bucal), se debe considerar hacer un examen dental con medidas odontológicas preventivas adecuadas antes de emprender el tratamiento con bifosfonatos.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deben evitar en lo posible procedimientos odontológicos invasivos. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben terapia con bifosfonatos, la cirugía odontológica puede agravar la condición. En pacientes que requieren procedimientos odontológicos, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente con base en la valoración individual de la relación riesgo/beneficio.

Se conoce que los bifosfonatos interfieren con agentes usados en imagenología ósea. No han sido realizados estudios específicos con Actonel®.

Se ha informado de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y / o factores de riesgo locales como infección o trauma.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe considerarse en los pacientes que reciben bifosfonatos que presentan síntomas de oído incluyendo infecciones crónicas del oído

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Inserto Nov. 2016. CCSI Versión 10 – 16/10/2015**

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

En adultos, la dosis recomendada es un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez al mes. El comprimido debe ser tomado el mismo día, cada mes.

• La absorción del risedronato sódico es afectada por los alimentos y cationes polivalentes, razón por la cual a fin de asegurar la absorción adecuada, las pacientes deben tomar el Actonel® 150 mg antes del desayuno: por lo menos 30 minutos antes del primer alimento, otros medicamentos o bebida del día (diferente del agua). El agua es la única bebida que se debe tomar con Actonel® 150 mg. Tomar en cuenta que las aguas minerales tienen una mayor concentración de calcio y por lo tanto no deben ser utilizadas.

Las pacientes que olviden una dosis de Actonel® 150 mg, deben proceder de la siguiente manera:

- Si la dosis programada para el mes siguiente está a más de 7 días, el comprimido debe ser tomado a la mañana siguiente que la paciente recuerde la omisión. Las pacientes deben después volver a tomar Actonel® 150 mg una vez al mes en el día que normalmente la ingieren.
- Si la dosis programada para el próximo mes está dentro de 7 días, las pacientes deben esperar hasta su dosis programada del próximo mes y luego continuar tomando Actonel® 150 mg una vez al mes como fue programado originalmente.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NO deben ingerirse dos (2) comprimidos en la misma semana.

El comprimido debe ser ingerido entero, no triturar ni masticar. Para ayudar a que el comprimido llegue al estómago el Actonel® 150 mg se debe tomar en posición vertical con un vaso de agua pura (>120 mL). Las pacientes no deben acostarse durante los 30 minutos siguientes a la toma del comprimido.

Se deben considerar los suplementos de calcio y vitamina D si la ingestión de estos elementos en la dieta es insuficiente.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosificación porque la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en ancianos (>60 años de edad) comparados con sujetos jóvenes.

Deterioro renal: No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que tienen deterioro renal leve a moderado. El uso del risedronato sódico está contraindicado en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min).

Niños: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Actonel® 150 mg en niños y adolescentes.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente sobre la base de los beneficios y riesgos potenciales del risedronato de sodio sobre una base de pacientes individuales, especialmente después de 5 o más años de uso.

Nuevas precauciones o advertencias

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis está relacionada a la presencia de baja densidad mineral ósea y/o prevalencia de fracturas.

La edad avanzada o factores de riesgo clínicos para fractura, por sí solas, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que respalda la eficacia de los bifosfonatos, incluyendo el risedronato sódico en personas de edad muy avanzada (>80 años) es limitada.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en:

- Pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasen el tránsito o el vaciamiento del esófago como, p.ej. estenosis o acalasia.
- Pacientes que no pueden permanecer en posición vertical durante por lo menos 30 minutos después de tomar la tableta.
- Pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales superiores, activos ó recientes.

El médico que prescribe, debe enfatizar al paciente la importancia de prestar atención a las instrucciones de dosificación y a estar alerta ante cualquier signo o síntomas de posible lesión esofágica. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica oportuna si presentan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o aparición o empeoramiento de acidez gástrica (pirosis).

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg. Se deberán tratar otras perturbaciones del metabolismo óseo y mineral (es decir disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) en el momento de iniciar la terapia con Actonel® 150 mg.

La osteonecrosis de mandíbula ha sido observada principalmente en pacientes con cáncer sometidos a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis) que estaban recibiendo bifosfonatos vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoides. Se han reportado algunos casos de osteonecrosis en pacientes con osteoporosis postmenopáusia que recibieron bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, escasa higiene bucal), se debe considerar hacer un examen dental con medidas odontológicas preventivas adecuadas antes de emprender el tratamiento con bifosfonatos.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deben evitar en lo posible procedimientos odontológicos invasivos. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben terapia con bifosfonatos, la cirugía odontológica puede agravar la condición. En pacientes que requieren

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



procedimientos odontológicos, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente con base en la valoración individual de la relación riesgo/beneficio.

Se conoce que los bifosfonatos interfieren con agentes usados en imagenología ósea. No han sido realizados estudios específicos con Actonel®.

Se ha informado de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bifosfonatos, principalmente en asociación con terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y / o factores de riesgo locales como infección o trauma. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe considerarse en los pacientes que reciben bifosfonatos que presentan síntomas de oído incluyendo infecciones crónicas del oído

3.1.9.13. MICROFEMIN®

Expediente : 19907975
Radicado : 20191038418
Fecha : 04/03/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0,03 mg de Etinilestradiol + 0,15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción Oral

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo

Presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular

Presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial *síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria - tia, angina de pecho)

Trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas)

Hipertensión severa

Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía *trastorno ocular de origen vascular

Tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales

Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen).

Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)

Hemorragia vaginal no diagnosticada *migraña con síntomas neurológicos focales

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Generales: debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el vih (sida) u otras infecciones de transmisión sexual (its). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (aoc). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan aoc.

Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción. Si algunas de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico.

El médico debe entonces decidir, si la utilización de los aoc debe interrumpirse. 1) trastornos circulatorios: la utilización de cualquier aoc conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (vte) en comparación con su no utilización. La incidencia de vte se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de aoc. El riesgo adicional de vte es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un aoc. Este mayor riesgo es menor al riesgo de vte asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La vte es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 g de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización. La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales.

No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de aoc.

El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con: - la edad. - antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales. - obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización. No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa. En el puerperio debe

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerarse el mayor riesgo de tromboembolia. La utilización de aoc en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (iam) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad. Estos eventos ocurren raramente. No se ha estudiado la forma en que microfemin® tabletas modifica el riesgo de iam. El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con: - la edad. - el tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m²). - hipertensión. - cardiopatía valvular. - fibrilación auricular: antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad).

Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún un anticonceptivo hormonal. - los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: *dolor y/o inflamación unilateral de las piernas * dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo * dificultad para respirar repentina * inicio repentino de tos * cefalea inusual, severa prolongada. * pérdida repentina parcial o completa de la visión * diplopía. * habla ininteligible o afasia *vértigo. * colapso con o sin crisis epiléptica focal * debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo *alteraciones motoras * abdomen "agudo" * debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal.

Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodrómico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata. Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína c activada (apc), la mutación leiden del factor v, hiperhomosisteinemia, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2) tumores: - cáncer cervical: en algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados aoc, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (vph) - cáncer de mama: un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ($rr=1,24$) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de aoc. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de aoc es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal. El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de aoc, los efectos biológicos de aoc o la combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos. - tumores hepáticos: los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de aoc.

En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman aoc. 3) las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman aoc. Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar aoc. - en caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman aoc, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los aoc, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión.

La utilización de aoc puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo se ha reportado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de aoc, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis. - los aoc pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de aoc. - microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. - puede presentarse cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando aoc. - las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los aoc deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los aoc.

Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los aoc si los síntomas de depresión empeoran. - las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la yerba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de microfemin®.

Reducción de la eficacia: la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos. Reducción del control del ciclo: con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si se presentan

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo. Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir.

Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los aoc.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión PILDP014266_3 del 12/02/2019
- Información para Prescribir Versión SmPC DP0130163_3 del 12/02/2019

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Cómo tomar Microfemin® tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Cada empaque blíster subsiguiente se inicia después de un intervalo libre de tabletas de 7 días, tiempo durante el cual usualmente ocurre un sangrado por privación. Ese sangrado usualmente iniciará en el segundo o tercer día después de que se tomó la última tableta y puede no haberse detenido, antes de que se inicie el siguiente empaque blíster.

Cómo iniciar Microfemin® tabletas recubiertas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al tomarlo por primera vez:

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico):

La mujer debería iniciar con Microfemin® en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parte o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):

La mujer puede cambiar desde las mini píldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

Véase la Sección 4.6.

Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

1. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.
2. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

Semana 1:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo libre de tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo libre de tabletas. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta, es decir no habría un intervalo libre de tabletas entre los empaques blíster. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.
2. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo libre de tabletas de hasta 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin®.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Cómo retrasar o cambiar un periodo

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin®, después de tomar la última tableta en el empaque actual, sin el intervalo libre de tabletas. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual libre de tabletas de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo libre de tabletas en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo libre de tabletas no debería extenderse.

Método de administración

Para administración oral.

¿CÓMO TOMAR MICROFEMIN® grageas?

Siempre tome este medicamento exactamente como su doctor le ordeno. Revise con su doctor si usted no está segura.

Cada empaque de Microfemin® grageas contiene 1 blíster con 21 tabletas recubiertas o 3 blíster con 21 tabletas recubiertas. El blíster ha sido diseñado para ayudarle a recordar la toma de sus píldoras.

El empaque está marcado con el día de la semana en el cual debería tomarse cada píldora. Siguiendo la dirección de la flecha impresa en el empaque, usted debería tomar una píldora cada día durante 21 días hasta que la tira esté vacía.

Entonces usted tiene 7 días en los cuales usted no toma ninguna píldora. Durante los 7 días libres de píldora, en los días 2 o 3, usted presentará un sangrado por privación similar a la menstruación, es decir, su “periodo mensual”.

Comience su siguiente tira en el 8° día (a continuación de los 7 días libres de píldora) - aún si el sangrado no ha terminado. Siempre y cuando usted tome Microfemin® grageas correctamente, siempre comenzará cada tira en el mismo día de la semana, y siempre tendrá su periodo mensual en el mismo día del mes.

Usted debería tratar de tomar su píldora aproximadamente en el mismo horario cada día. Podría ser más fácil tomarla a primera hora en la mañana o última hora en la noche.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tome cada píldora entera, con agua si es necesario.

Inicio del primer empaque de Microfemin® grageas

Si no se ha utilizado anticoncepción oral durante el ciclo precedente

Tome la primera píldora en el primer día de su periodo. Este es el primer día de su ciclo - el día cuando comienza el sangrado. Tome una píldora marcada para ese día de la semana (por ejemplo, si es un martes cuando comienza su periodo, tome la píldora marcada como martes en el empaque). Siga la dirección de la fecha y continúe tomando una píldora cada día hasta que la tira esté vacía.

No es necesario que utilice ningún otro método anticonceptivo durante los siete días de descanso, siempre que haya tomado las 21 píldoras correctamente y comience el próximo paquete a tiempo.

Al cambiar a Microfemin® grageas a partir de otro anticonceptivo hormonal combinado

Comience la toma de Microfemin® grageas en el día después de que tomó la última píldora de la tira de su anticonceptivo previo. No deje un espacio entre empaques. Si su tira de píldoras previa también contiene píldoras placebo (libres de hormonas), usted debería comenzar con Microfemin® grageas en el día después de la toma de la última píldora hormonal activa, pero no después del día después del intervalo usual libre de tabletas con su anticonceptivo hormonal combinado previo (o después de tomar la última píldora placebo de su empaque previo). Al cambiar de un anillo o parche vaginal anticonceptivo combinado, siga los consejos de su médico.

Si no está claro o tiene preguntas adicionales, consulte a su médico.

Al cambiar a Microfemin® grageas desde una píldora solamente de progestágeno (mini píldora, inyección, implante o dispositivo intrauterino)

Usted puede dejar de tomar píldoras que sólo contienen progestágeno (mini píldora) en cualquier momento, y comenzar a tomar Microfemin® grageas al día siguiente en el horario habitual. Pero asegúrese de utilizar prevención adicional (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales tomará las píldoras.

Si usted había recibido una inyección o implante (un anticonceptivo insertado bajo la piel) o un dispositivo intrauterino de la hormona progesterona, usted puede comenzar

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





a tomar Microfemin® grageas en el día en que es debida su siguiente inyección, o en el día en que su implante o dispositivo intrauterino se retira. Sin embargo, usted debería utilizar otro método de anticoncepción (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales usted toma las píldoras.

Inicio de Microfemin® grageas después del parto o un aborto espontáneo o provocado

Después de un nacimiento o aborto espontáneo o provocado, el médico debería aconsejarle cómo tomar la píldora.

Puede comenzar el uso de Microfemin® grageas inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado que ocurra durante los primeros tres meses de embarazo. En este caso usted no necesita precauciones anticonceptivas adicionales.

Si usted tuvo un parto o un aborto durante el segundo trimestre del embarazo, o si usted no está lactando, usted puede comenzar la toma de Microfemin® grageas 21 a 28 días después de dar a luz o de tener el aborto espontáneo o provocado. Sin embargo, usted debería utilizar prevención adicional (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales tomará las píldoras.

Si usted toma más Microfemin® grageas de las que debería

Si usted toma más Microfemin® grageas de las que debería, no es probable que le haga ningún daño, pero se puede sentir enferma, estar realmente enferma, tener dolor abdominal, sensibilidad en los senos, entumecimiento, somnolencia/fatiga. En mujeres jóvenes puede presentar algún sangrado vaginal. Si usted tiene alguno de estos síntomas, usted debería hablar con su médico quien le puede informar si es necesario hacer algo.

Si usted olvida tomar Microfemin® grageas

Si una de las píldoras se retrasa 12 horas o menos

Usted aún está protegida contra el embarazo si toma la última píldora tan pronto como lo recuerde, y se mantiene tomando sus siguientes píldoras en el horario habitual. Esto puede significar tomar dos píldoras en un día.

Si usted se retrasó más de 12 horas en tomar una píldora

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted se retrasa más de 12 horas en tomar una píldora, su protección contra el embarazo puede reducirse así que debería usar precauciones anticonceptivas adicionales. Mientras más píldoras usted olvide, existe mayor riesgo de que su protección anticonceptiva se reduzca.

Si usted olvido más de una píldora, consulte a su médico en busca de consejo.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la primera semana

Usted debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando Microfemin® grageas en el momento habitual del día. Usted también debería utilizar un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo un condón, durante los siguientes 7 días. Si ya tuvo relaciones sexuales durante los 7 días precedentes, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas olvide y más cerca del intervalo libre de píldoras ocurra esto, mayor el riesgo de embarazo.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la segunda semana

Usted debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando las tabletas en el momento habitual del día. Siempre que Microfemin® grageas se hayan tomado de una manera correcta durante los 7 días precedentes a la tableta olvidada, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de una tableta ha sido olvidada, usted debería tener precauciones anticonceptivas adicionales durante 7 días.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la tercera semana

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo libre de píldoras. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, siguiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que Microfemin® grageas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si usted no ha tomado Microfemin® grageas correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, usted debería seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente debería utilizar

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un método de barrera (tal como el condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. Usted debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando las tabletas en el momento habitual del día. Usted debería luego comenzar el siguiente empaque inmediatamente después de tomar la última tableta en el empaque actual, es decir sin un intervalo libre de tabletas entre los empaques. El sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque, pero puede existir algo de manchado, o sangrado intermenstrual, en los días en que usted está tomando las tabletas.
2. Usted puede también dejar de tomar tabletas del empaque actual. En ese caso, usted debería mantener un periodo sin tabletas de hasta 7 días, incluyendo aquellos días en que olvidó tomar sus tabletas, y después de esto continuar con el siguiente empaque.

Si usted olvidó tabletas y a continuación no presentó un sangrado por privación en el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Qué hacer si tiene molestia estomacal

Si usted ha estado enferma o tuvo diarrea dentro de las 3 a 4 horas siguientes a la toma de la píldora, su cuerpo pudo no absorber la píldora. En este caso debería seguirse el consejo con respecto a píldoras olvidadas, descrito anteriormente. En caso de vómito o diarrea, utilice precauciones anticonceptivas adicionales, tales como un condón o espermicida, para cualquier relación sexual durante la molestia estomacal y durante los siguientes 7 días.

Qué hacer si usted quiere retrasar o trasladar su periodo

Si usted quiere retrasar o trasladar su periodo, usted debería entrar en contacto con su médico en busca de consejo.

Si usted quiere retrasar su periodo, debería comenzarse un nuevo empaque de Microfemin® grageas el día después de terminar el empaque actual, sin dejar un intervalo libre de píldoras. El retraso del sangrado menstrual puede continuar por tanto tiempo como lo desee hasta terminar el segundo empaque. Cuando utilice el segundo empaque, usted puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toma regular de Microfemin® grageas se asume nuevamente después del intervalo habitual libre de tabletas de 7 días.

Si usted quiere trasladar su periodo a otro día de la semana

Si usted toma Microfemin® grageas correctamente, usted siempre tendrá su periodo mensualmente en el mismo día del mes. Si usted quiere cambiar su periodo a otro día de la semana, de preferencia al que usted acostumbra con la presente toma de tabletas, usted puede acortar (pero nunca extender) el intervalo libre de píldoras por venir, por tantos días como lo desee. Por ejemplo, si su periodo mensual habitualmente comienza el viernes y usted quiere comenzar un martes (es decir tres días más temprano), usted debería comenzar el siguiente empaque de Microfemin® grageas tres días más temprano. Mientras más corto el intervalo libre de píldoras, mayor posibilidad de no presentar un sangrado por privación y puede presentar sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque.

Si usted presenta sangrado entre periodos

Un pequeño número de mujeres puede presentar un poco de sangrado intermenstrual o manchado mientras que toma Microfemin®, especialmente durante los primeros pocos meses. Normalmente, este sangrado no es nada para preocuparse, y se detendrá en un día o dos. Continúe tomando las píldoras como es usual, y el problema debería desaparecer después de los primeros empaques (usualmente después de tres empaques).

Si el sangrado continúa retornando, es incómodo o de larga duración, hable con su médico.

Si usted no presentó un período

Si usted ha tomado todas sus píldoras correctamente y usted no presentó una molestia estomacal, o utilizó otros medicamentos, entonces es poco probable que usted esté embarazada. Continúe tomando Microfemin® grageas de la forma usual.

Si usted no presentó su período dos veces seguidas

Si usted no presentó su período dos veces seguidas, entonces es probable que esté embarazada y debería ver a su médico de forma inmediata. Usted sólo debería continuar tomando la píldora después de hacerse una prueba de embarazo y consultar el consejo de su médico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted deja de tomar Microfemin® grageas

Usted puede dejar de tomar Microfemin® grageas en cualquier momento. Si usted deja tomar Microfemin® grageas para tener un bebé, utilice otro método de anticoncepción hasta que usted tenga un período verdadero. En este caso sería más fácil para su médico informarle cuándo nacerá su bebe.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular (véase la Sección 4.4);
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial (véase la Sección 4.4);
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).
- Microfemin está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

ANTES DE TOMAR MICROFEMIN® GRAGEAS

No tomar Microfemin® grageas

- Si usted un trastorno que afecte su circulación sanguínea, o cualquier condición médica que le haga estar en mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos conocido como trombosis. Una trombosis es cuando usted tiene un coágulo sanguíneo el cual puede bloquear un vaso sanguíneo. Los coágulos sanguíneos algunas veces se forman en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). Si este coágulo sanguíneo se desprende de las venas donde se formó, puede alcanzar y bloquear las arterias de los pulmones (causando un embolismo pulmonar) u en otro órgano
- Si usted sabe que tiene un desorden que afecta la coagulación de la sangre – por ejemplo, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, mutación del factor V Leiden o presencia de anticuerpos antifosfolípido
- Si usted tiene (o ha tenido) un ataque cardíaco o ataque cerebrovascular.
- Si usted tiene (o ha tenido) angina de pecho (una condición que causa dolor de pecho severo y podría ser la primera señal de un ataque cardíaco) o alteración transitoria de la circulación sanguínea cerebral (ataque isquémico transitorio AIT).
- Si usted tiene (o ha tenido) un tipo de migraña llamada “migraña con aura”.
- Si usted tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar el riesgo de un coagulo en las arterias:
 - presión sanguínea severamente alta (hipertensión).
 - diabetes severa con cambios en los vasos sanguíneos.
 - enfermedad de la válvula cardíaca
 - nivel elevado de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos)
- Si usted tiene o ha tenido en el pasado una enfermedad hepática y su función hepática aun no es normal.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted tiene o ha tenido tumores hepáticos. Si usted tiene (o alguna vez tuvo) o si usted sospecha que tiene cáncer de seno o cáncer de los órganos genitales.
- Si usted tiene (o ha tenido) inflamación del páncreas.
- Si usted presenta sangrado inusual de la vagina.
- Si usted es alérgica (hipersensible) a levonorgestrel o etinilestradiol o alguno de los ingredientes de Microfemin® grageas.
- Si usted está tomando o si usted quiere tomar un remedio herbal común llamado como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

No tomar Microfemin si usted tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contiene ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver sección Otros medicamentos y Microfemin).

Nuevas precauciones

Advertencias especiales y precauciones para uso

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la Sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (como la trombosis venosa profunda y el embolismo) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la removilización completa.
- No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse (véase la Sección 4.6).

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Migraña
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen 'agudo'.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

- Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.
- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.
- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.
- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.
- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.
- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento
- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (Hypericum perforatum) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin® (véase la Sección 4.5).

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la Sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento (véase la Sección 4.5).

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias y Precauciones

Hable con su doctor antes de tomar Microfemin.

Antes de comenzar a tomar Microfemin® grageas, su médico debería elaborar su historia médica formulándole algunas preguntas acerca de usted y otros miembros de su familia. Su médico tomará su presión sanguínea y su médico también le examinará.

Si usted presenta alguna de las siguientes enfermedades / condiciones, usted solamente puede tomar Microfemin® grageas bajo estricta supervisión médica, puesto que estas condiciones pueden empeorar mientras que usted toma la píldora.

Si la condición se desarrolla o empeora mientras está tomando Microfemin, usted debe informar a su médico si:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Usted fuma;
- Usted presenta sobrepeso excesivo (obesidad);
- Usted (o algún miembro de su familia cercana) tiene un alto nivel de grasa sanguínea (alto nivel de colesterol o triglicéridos). Hipertrigliceridemia ha sido asociado con un riesgo incrementado de desarrollar inflamación del páncreas (pancreatitis);
- Usted tiene presión sanguínea alta (hipertensión);
- Usted tiene dolores de cabeza fuertes que afectan un lado de la cabeza (hemicránea);
- Usted tiene diabetes;
- Usted tiene enfermedad intestinal inflamatoria crónica o inflamación del intestino grueso (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa);
- Usted tiene la forma heredada de sordera conocida como otosclerosis;
- Usted tiene ánimo depresivo (depresión);
- Usted tiene un trastorno del sistema nervioso central caracterizado por convulsiones y pérdida de la conciencia (epilepsia);
- Usted tiene el trastorno del movimiento llamado corea de Sydenham, en el cual ocurren súbitos movimientos de los miembros;
- Usted tiene trastornos hepáticos y/o de la vesícula biliar (por ejemplo, color amarillo de la piel, cálculos biliares);
- Usted tiene el trastorno hereditario llamado porfiria (una rara enfermedad hereditaria en la cual el cuerpo falla en el metabolismo apropiado de la hemoglobina);
- Usted tiene anemia falciforme (una enfermedad heredada de las células rojas de la sangre);
- Usted tiene un trastorno sanguíneo llamado síndrome urémico hemolítico - SHU (un trastorno donde los coágulos sanguíneos causan que los riñones fallen);
- Usted tiene lupus eritematoso sistémico - LES (una enfermedad de la piel que afecta el sistema de defensas natural);
- Usted tiene un incremento de la prolactina;
- Usted presenta rasquiña de todo el cuerpo (prurito) relacionado con la alteración metabólica de la bilis;
- Usted tiene una enfermedad en la piel durante el embarazo o causado por virus de herpes (erupción de vesículas en la piel durante el embarazo);
- Usted tiene parches de color marrón en su rostro y cuerpo (cloasma). En este caso, evite cualquier exposición directa a la luz solar o los rayos ultravioleta;
- Si tiene angioedema hereditario, porque los productos que contienen estrógenos pueden causar o empeorar los síntomas. Debe consultar a su

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico inmediatamente si experimenta síntomas de angioedema como hinchazón de la cara, lengua y/o faringe y/o dificultad para tragar o urticaria junto con dificultad para respirar.

Las condiciones anteriores pueden empeorar mientras usted está tomando la píldora; por lo tanto, son necesarios exámenes médicos regulares mientras que usted utiliza la píldora.

La píldora y la trombosis

Trombosis venosa

El uso de una píldora combinada, incluyendo Microfemin, incrementa el riesgo en una mujer de desarrollar una trombosis venosa (formación de un coágulo sanguíneo en los vasos) comparado con una mujer que no toma ninguna píldora (anticonceptiva).

El riesgo de trombosis venosa en usuarios de píldoras combinadas incrementa:

- Con aumento de la edad
- Si usted tiene sobrepeso
- Si usted o un familiar cercano tiene o ha tenido coágulos en la sangre (trombosis) en las piernas, pulmones u otro órgano a edad temprana.
- Si usted debe someterse a una operación (cirugía), a un período prolongado de inmovilización, o si ha tenido un accidente grave. Es importante que informe a su médico con anticipación que está usando Microfemin, ya que es posible que deba interrumpir el tratamiento. Su médico le dirá cuándo debe comenzar a tomar Microfemin nuevamente. Por lo general, esto es aproximadamente dos semanas después de que vuelva a estar de pie.
- y posiblemente también con tromboflebitis superficial (inflamación de una vena debido a un coágulo de sangre en una vena ubicada justo debajo de la superficie de la piel) y várices (venas hinchadas y dilatadas, generalmente visibles en las piernas).

Trombosis arterial

El uso de una píldora combinada ha sido relacionada con un incremento en el riesgo de trombosis arterial (obstrucción arterial), por ejemplo, en los vasos sanguíneos del corazón (ataque cardíaco) o del cerebro (ataque cerebrovascular)

El riesgo de trombosis arterial en usuarios de píldoras combinadas incrementa:



- Con aumento de la edad
- Si usted fuma. Se recomienda que deje de fumar cuando use Microfemin, especialmente si tiene más de 35 años.
- Si usted tiene un incremento en el contenido de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos)
- Si usted tiene sobrepeso
- Si usted tiene presión arterial alta
- Si usted tiene migraña
- Si tiene un problema con su corazón (trastorno de la válvula, una alteración del ritmo cardíaco).
- Si uno de sus familiares cercanos ha tenido un ataque al corazón o un derrame cerebral a una edad temprana.

Muy raramente, los coágulos de sangre también pueden formarse en los vasos sanguíneos del corazón (causando un ataque al corazón). En mujeres jóvenes sanas, la posibilidad de tener un ataque al corazón es extremadamente pequeña.

Deje de tomar Microfemin y comuníquese con su médico inmediatamente si nota signos que sugieran trombosis, como:

- dolor severo y/o edema en una de sus piernas;
- dolor de pecho intenso y repentino con o sin irradiación al brazo izquierdo;
- repentina falta de aliento;
- tos repentina sin causa evidente;
- cefaleas inusuales, severas y prolongadas o migrañas agravadas;
- pérdida parcial o total de la visión o visión doble;
- trastornos del lenguaje o incapacidad para hablar;
- vértigo o desmayo;
- debilidad, sensación extraña o entumecimiento muy significativo que afecta a una parte del cuerpo;
- trastornos del movimiento;
- Dolores abdominales agudos.

La píldora y el cáncer

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cualquier mujer está en riesgo de cáncer de seno bien sea que tome o no la píldora. El cáncer de seno se ha encontrado ligeramente más frecuente en mujeres que toman la píldora que en mujeres de la misma edad que no toman la píldora. Si la mujer deja de tomar la píldora reduce el riesgo de forma que después de 10 años de dejar de tomar la píldora, el riesgo de cáncer de seno es el mismo que para las mujeres que nunca tomaron la píldora. No es seguro si la píldora causa riesgo incrementado de cáncer de seno. Puede ser que las mujeres que toman la píldora se examinen de forma más frecuente, de manera que el cáncer de seno se encuentra de forma más temprana.

En mujeres usando la píldora tumores hepáticos benignos y malignos han sido reportados. Los tumores hepáticos pueden llevar a hemorragia intraabdominal potencialmente fatal (sangrado en el abdomen). Así que, si usted tiene dolor en el abdomen superior que no se alivia rápidamente, infórmele a su médico.

Riesgo incrementado de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de la píldora ha sido reportado en algunos estudios. No es seguro si el riesgo incrementado es causado por la píldora o si podría deberse a los efectos del comportamiento sexual y otros factores.

Revisiones regulares

Una vez que haya empezado a tomar la píldora, su médico lo volverá a ver anualmente para chequeos regulares o, si tiene algún problema, puede ver a su médico en cualquier momento

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseables

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos, ver sección 4.4

Clase de órganos sistema	de del	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a <	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a < 1/100)	Raros ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocido s (Frecuencia no puede ser estimada)
--------------------------	--------	--	---	---	-------------------------------	--

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	1/10)				desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático), Carcinoma hepatocelular	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbación de lupus eritematoso diseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido				

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Transtornos trombo embólicos arteriales	Venas varicosas agravados	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones, Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	
Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs, con detalle ver sección 4.4:

- Trombo embolismo venoso
- Trastornos trombo embólicos arteriales

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Interacciones

Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

POSIBLES EFECTOS COLATERALES

Como todos los medicamentos, Microfemin® grageas pueden causar efectos colaterales, aunque no todo el mundo los experimenta. Los siguientes eventos adversos serios han sido reportados en mujeres usando anticonceptivos orales combinados (ver sección 2 “La píldora y trombosis” y “La píldora y cáncer”)

- Tromboembolismo venoso (coagulo en un vaso sanguíneo)
- Tromboembolismo arterial (obstrucción en una arteria)
- Cáncer cervical (cáncer del cuello de la matriz)

La siguiente lista de efectos colaterales fue encontrada con el uso de Microfemin

Comunes (pueden afectar 1 de cada 10 mujeres): Inflamación de la vagina, incluyendo candidiasis vaginal, cambios de humor incluido depresión, cambios en el peso, hinchazón, secreción. cambios en el interés sexual (libido), dolor de cabeza, nerviosismo, mareo, sentirse enfermo, estar enfermo, dolor abdominal, acné (granos), menstruación dolorosa, sangrado irregular, ausencia de sangrado, anormalidad cervical (cambio en el ectropión cervical) y secreción vaginal, retención de líquidos/edema.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco comunes (pueden afectar 1 de cada 100 mujeres): Cambios en el apetito, migraña, presión arterial elevada, diarrea, calambres abdominales, distensión abdominal, rash, urticaria, cloasma (parches de color marrón amarillento en la piel), que pueden persistir, crecimiento excesivo del cabello, pérdida de cabello, grasas en la sangre alteradas, incluido el aumento de triglicéridos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres): Hipersensibilidad, reacción alérgica grave (reacción anafiláctica con casos muy raros de urticaria, hinchazón de la cara, lengua, trastornos circulatorios y respiratorios graves), intolerancia a la glucosa, irritación de los ojos al usar lentes de contacto, coloración amarillenta de la piel (ictericia), condición de la piel eritema nudoso (caracterizada por nódulos de piel rojizos dolorosos).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10,000 mujeres): Tumor benigno o maligno del hígado, agravación de la enfermedad del sistema inmunitario (lupus), agravación de la porfiria, exacerbación de la corea (un trastorno del movimiento involuntario), inflamación del nervio óptico, coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos del ojo, agravación de las venas varicosas, inflamación del intestino grueso (colitis isquémica), inflamación del páncreas, enfermedad de la vesícula biliar (incluyendo cálculos biliares), eritema multiforme (caracterizado por erupción con enrojecimiento o llagas en forma de diana), un trastorno sanguíneo llamado síndrome hemolítico urémico - SHU (un trastorno donde los coágulos de sangre hacen que los riñones fallen), disminución de los niveles de folato en suero.

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lesión hepatocelular (por ejemplo, hepatitis, función hepática anormal).

Notificación de efectos secundarios

Si tiene efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye posibles efectos secundarios que no figuran en este folleto. Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información de seguridad sobre este medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, los usuarios de Microfemin deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

- Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductoras de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC)) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

- Efectos de Microfemin® sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

- Otras formas de interacción

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas.

Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.

Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rufinamida

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

Al tomar otros medicamentos

No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

Por favor informe a su médico, si está tomando, o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento.

No use Microfemin si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, ya que esto puede causar un aumento en los resultados de los análisis de sangre de la función hepática (aumento de la enzima hepática ALT).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su médico le recetará otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Microfemin se puede reiniciar aproximadamente 2 semanas después de completar este tratamiento. Vea la sección "No use Microfemin".

Algunos medicamentos pueden impedir que Microfemin® funcione de forma apropiada, es decir éstos pueden reducir la eficacia anticonceptiva, o pueden causar sangrado inesperado. Estos medicamentos son usados para el tratamiento de:

- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (ejemplo, barbitúricos, fenitoína, primidona, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoínas, felbamato, rufinamida)
- Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis (ejemplo, rifampicina)
- Infección por el VIH y el virus de la hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa y el no nucleósido inverso), inhibidores de la transcriptasa, como ritonavir, nevirapina, efavirenz, nelfinavir u otras infecciones (griseofulvina)
- Medicamentos para tratar los ataques de sueño, somnolencia excesiva, aumento de la somnolencia durante el día (modafinilo)
- Medicamentos para tratar cierto tipo de cáncer de piel (vemurafenib);
- Medicamentos para el tratamiento sintomático de la artrosis (etoricoxib).
- El remedio herbal comúnmente conocido como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si ya está tomando o si desea tomar la preparación de la hierba de San Juan, consulte a su médico, ya que es posible que Microfemin no sea adecuado para usted.

Microfemin puede influir en el efecto de otros medicamentos, p. Ej.

- medicamentos que contienen ciclosporina

- el antiepiléptico lamotrigina (esto podría conducir a una mayor frecuencia de convulsiones)

Si usted está tomando cualquier otro medicamento mientras que toma Microfemin® grageas, asegúrese de informar a su médico, o dentista.

Su médico o dentista puede informarle si debería tener precauciones anticonceptivas adicionales (tales como condones o espermicidas) mientras que toma el otro medicamento, o durante 7 días o incluso más después de que deje de tomarlo.

Toma de Microfemin® grageas con alimentos y bebidas

Trague cada píldora entera, con agua si es necesario.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto en pruebas de laboratorio

Si necesita un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio que está tomando la píldora, ya que los anticonceptivos orales pueden afectar los resultados de algunas pruebas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión PILDP014266_3 del 12/02/2019**
- **Información para Prescribir Versión SmPC DP0130163_3 del 12/02/2019**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Cómo tomar Microfemin® tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Cada empaque blíster subsiguiente se inicia después de un intervalo libre de tabletas de 7 días, tiempo durante el cual usualmente ocurre un sangrado por privación. Ese sangrado usualmente iniciará en el segundo o tercer día después de que se tomó la última tableta y puede no haberse detenido, antes de que se inicie el siguiente empaque blíster.

Cómo iniciar Microfemin® tabletas recubiertas

Al tomarlo por primera vez:

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico):

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mujer debería iniciar con Microfemin® en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parte o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):

La mujer puede cambiar desde las mini píldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

Véase la Sección 4.6.

Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

3. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.
4. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

Semana 1:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo libre de tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo libre de tabletas. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

3. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta, es decir no habría un intervalo libre de tabletas entre los empaques blíster. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.
4. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo libre de tabletas de hasta 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin®.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cómo retrasar o cambiar un periodo

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin®, después de tomar la última tableta en el empaque actual, sin el intervalo libre de tabletas. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual libre de tabletas de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo libre de tabletas en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo libre de tabletas no debería extenderse.

Método de administración

Para administración oral.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular;
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial;
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Microfemin está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.

Nuevas advertencias especiales y precauciones para uso:

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (como la trombosis venosa profunda y el embolismo) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re-movilización completa.
- No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Migraña
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen 'agudo'.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

- Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado (RR = 1.24) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.

- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.

- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® tabletas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin®.

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea o el uso concomitante de otro medicamento.

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Nuevos Efectos no deseables

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos, ver sección 4.4

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático), Carcinoma hepatocelular	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbación de lupus eritematos o diseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Transtornos trombo embólicos arteriales	Venas varicosas agravados	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones , Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs:

- Trombo embolismo venoso
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Interacciones

Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas.

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

- **Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin.**

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductoras de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

- **Efectos de Microfemin® sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

- **Otras formas de interacción**

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas.

Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.

Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Rufinamida

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

3.1.9.14. MICROFEMIN® CD

Expediente : 19907974
Radicado : 20191038439
Fecha : 04/03/2019
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0,03 mg de Etinilestradiol + 0,15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente: presencia o historia de trombo embolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) con o sin factores de riesgo presencia o historia de trombo embolismo arterial, en particular infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial o venosa síntomas pródrornos previos de trombosis (síntomas prodrómos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio-ait, angina pectoris) enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicos) hipertensión severa diabetes, complicada con micro o macro angiopatía desorden ocular de origen vascular tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen) presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos) sangrado vaginal no diagnosticado migraña con síntomas neurológicos focalizados hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. precauciones y advertencias: valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. el examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. la frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer. advertencias: general debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra vih (sida) ni otras infecciones de transmisión sexual (sti). el fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (coc). este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. a todas las mujeres que utilizan cocs se les debería recomendar especialmente no fumar.

Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman. si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. en el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. el médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de cocs. 1. enfermedades de circulación el uso de cualquier coc conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (vte) en comparación con la no utilización. La incidencia de vte se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de coc. El riesgo excesivo de vte es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un coc. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de vte asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El vte es fatal en 1 - 2 % de los casos.

El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para levonorgestrel que contiene anticonceptivos orales comunes con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres reasumirse año de uso. La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o reclinables, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de cocs. El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con: - incremento de la edad. - un histórico familiar positivo (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). en el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral. - obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse especialmente hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en trombo embolismo venoso. en el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse el uso de cocs ha sido

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (ami) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad.

Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo microfemin® cd (21 + 7) tabletas modificaría el riesgo de ami. El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con: - aumento de la edad. - fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (masa corporal por encima de 30 kg/m²). - hipertensión. - enfermedad de válvulas cardíacas. - fibrilación auricular. - un histórico familiar positivo (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana).

Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales. Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: - dolor y/o inflamación unilateral de pierna. - súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo. - súbita pérdida de aliento. - súbito inicio de tos. - cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado. - súbita pérdida de visión, parcial o completa. - diplopía. - habla enredada o afasia. - vértigo. - colapso con o sin convulsión focalizada. - debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo. - anomalías motoras - abdomen "agudo. El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con desórdenes circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme. Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser pródromo de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a consideración de la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales. los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína c (apc) activada, mutación de leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina iii, deficiencia en proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupus) y dislipoproteinemia. 2. tumores - cáncer cervical en algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de cocs, pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (hpv). - cáncer de seno un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($rr = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado declinó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de coc.

Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de cocs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. el patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de coc, los efectos biológicos de cocs o una combinación de ambos. los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias. - tumores de hígado tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de cocs.

Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intra abdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intra abdominal en mujeres que toman cocs. 3. otras condiciones - mujeres con hipertrigliceridemia, o un histórico familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman cocs.

Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar cocs. - en el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática debería detenerse el uso de microfemin® cd tabletas recubiertas hasta que los ensayos de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática anormal. - aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman cocs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de cocs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión.

El uso de cocs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia anti hipertensiva. - se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como durante el uso de cocs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gestationis; pérdida de la audición debida a otosclerosis. - los cocs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de cocs.

Microfemin® cd tabletas recubiertas contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, la deficiencia a la lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados. - puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman cocs. - las mujeres que se deprimen gravemente durante el uso de cocs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de coc.

Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de cocs si los síntomas de depresión hacen relapso. - las preparaciones herbales que contienen hierba de st john (hypericum perforatum) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® cd tabletas recubiertas debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin® cd eficacia reducida la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito/ o el uso concomitante de otro medicamento control del ciclo reducido con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado regular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces las causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo de placebo, es decir mientras se toman las tabletas de placebo rojizas marrón, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo haciendo una prueba de embarazo antes de continuar el uso de cocs. las tabletas rojizas marrón son solamente para ayudar con la administración continúa de la preparación. Aunque su contenido de fumarato de hierro no es suficiente para tratar anemia por deficiencia de hierro, debería tomarse en cuenta cuando se aplican otras preparaciones de hierro.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 3.0 PILDP014267_3 del 27/02/2019
- Información para Prescribir Versión 3.0 SmPC DP0130164_3 del 27/02/2019

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Cómo tomar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Para los siguientes 7 días, una tableta rojiza marrón debería tomarse diariamente, periodo durante el cual ocurre un sangrado similar a la menstruación.

La toma de las siguientes 21 tabletas blancas debería iniciarse inmediatamente después, sin pausa, luego, el ciclo se terminará con la ingestión de 7 tabletas rojizas marrón. El cumplimiento de este régimen asegura que los ciclos subsiguientes comienzan el mismo día de la semana.

Cómo iniciar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al tomarlo por primera vez:

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico):

La mujer debería iniciar con Microfemin® CD en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parte o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):

La mujer puede cambiar desde las mini píldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® CD tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® CD tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® CD tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

Véase la Sección 4.6.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

5. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.
6. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

Semana 1:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo usual de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® CD tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo de placebo. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

5. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta blanca activa (que contiene hormona), en el actual empaque blíster de Microfemin® CD, es decir sin tomar las tabletas placebo rojizo marrón las cuales no contienen ninguna hormona.. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.
6. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo de placebo (libre de hormonas) de hasta 7 días (tomando las tabletas de placebo rojizas marrón), incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas blancas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Cómo retrasar o cambiar un periodo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD, después de tomar la última tableta blanca activa en el empaque actual, sin el intervalo de placebo. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® CD tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual de placebo de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo de placebo en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo de placebo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo de placebo no debería extenderse.

Las reglas anteriores para manejo de las tabletas omitidas no aplican para las tabletas olvidadas rojizas marrón ya que ellas no contienen hormona alguna.

Método de administración

Para administración oral.

¿CÓMO TOMAR LAS TABLETAS RECUBIERTAS DE MICROFEMIN CD?

Siempre tome este medicamento exactamente como su doctor le ordeno. Revise con su doctor si usted no está segura.

Cada empaque de tabletas recubiertas de Microfemin® CD contiene 1 blister con 28 tabletas recubiertas o 3 blister de 28 tabletas recubiertas. (Puede que no todas las presentaciones comerciales estén disponibles el país). El empaque del blister ha sido diseñado para ayudarle a recordar la toma de sus tabletas.

El empaque está marcado con el día de la semana en el cual debería tomarse cada píldora. Siguiendo las direcciones de la flecha impresa en el empaque, usted debería tomar una píldora blanca cada día durante 21 días y una píldora rojiza marrón (placebo) cada día durante 7 días hasta que la tira esté vacía.

Durante la toma de las pastillas marrón rojizas, en los días 2 o 3, usted tendrá un sangrado por privación similar a la menstruación, es decir su “periodo mensual”.

Comience a tomar las siguientes 21 pastillas blancas inmediatamente después, sin pausa, luego, el ciclo se terminará mediante la ingestión de las 7 tabletas rojizas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



marrón. Siempre y cuando usted tome las tabletas recubiertas de Microfemin® CD correctamente, usted siempre iniciará cada nueva tira en el mismo día de la semana.

Usted debería tratar de tomar su píldora aproximadamente en el mismo horario cada día. Podría ser más fácil tomarla a primera hora en la mañana o última hora en la noche.

Tome cada píldora entera, con agua si es necesario.

Inicio del primer empaque de Microfemin® grageas

Si no se ha utilizado anticoncepción oral durante el ciclo precedente

Tome la primera píldora en el primer día de su periodo. Este es el primer día de su ciclo - el día cuando comienza el sangrado. Tome una píldora marcada para ese día de la semana (por ejemplo, si es un martes cuando comienza su periodo, tome la píldora marcada como martes en el empaque). Siga la dirección de la fecha y continúe tomando una píldora cada día hasta que la tira esté vacía.

Al cambiar a Microfemin® CD a partir de otro anticonceptivo hormonal combinado

Comience la toma de tabletas recubiertas de Microfemin® CD en el día después de que tomó la última píldora de la tira de su anticonceptivo previo. No deje un espacio entre empaques. Si su blister de tabletas previa también contiene tabletas placebo (libres de hormonas), usted debería comenzar con las tabletas recubiertas de Microfemin® CD en el día después de la toma de la última píldora hormonal activa, pero no después del día después del intervalo usual de placebo (libre de hormonas) con su anticonceptivo hormonal combinado previo (o después de tomar la última píldora placebo de su empaque previo). Al cambiar de un anillo o parche vaginal anticonceptivo combinado, siga los consejos de su médico.

Si no está claro o tiene preguntas adicionales, consulte a su médico.

Al cambiar a tabletas recubiertas de Microfemin® CD desde una píldora solamente de progestágeno (mini píldora, inyección, implante o dispositivo intrauterino).

Usted puede dejar de tomar tabletas que sólo contienen progestágeno (mini píldora) en cualquier momento, y comenzar a tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD al día siguiente en el horario habitual. Pero asegúrese de utilizar prevención adicional (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales tomará las tabletas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted había recibido una inyección o implante (un anticonceptivo insertado bajo la piel) o un dispositivo intrauterino de la hormona progesterona, usted puede comenzar a tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD en el día en que es debida su siguiente inyección, o en el día en que su implante o dispositivo intrauterino se retira. Sin embargo, usted debería utilizar otro método de anticoncepción (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales usted toma las tabletas.

Inicio de las tabletas recubiertas de Microfemin® CD después del parto o un aborto espontáneo o provocado

Después de un nacimiento o aborto espontáneo o provocado, el médico debería aconsejarle cómo tomar la píldora.

Puede comenzar el uso de tabletas recubiertas de Microfemin® CD inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado que ocurra durante los primeros tres meses de embarazo. En este caso usted no necesita precauciones anticonceptivas adicionales.

Si usted tuvo un parto o un aborto durante el segundo trimestre del embarazo, o si usted no está lactando, usted puede comenzar la toma de las tabletas recubiertas de Microfemin® CD 21 a 28 días después de dar a luz o de tener el aborto espontáneo o provocado. Sin embargo, usted debería utilizar prevención adicional (tal como condones o espermicidas) durante las relaciones sexuales en los primeros 7 días, durante los cuales tomará las tabletas.

Si usted toma más tabletas recubiertas de Microfemin® CD de las que debería

Si usted toma más tabletas Microfemin® CD de las que debería, no es probable que le haga ningún daño, pero se puede sentir enferma, estar realmente enferma, tener dolor abdominal, sensibilidad en los senos, entumecimiento, depresión, fatiga. En mujeres jóvenes puede presentar algún sangrado vaginal. Si usted tiene alguno de estos síntomas, usted debería hablar con su médico quien le puede informar si es necesario hacer algo.

Si usted olvida tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD

Si usted olvida tomar las tabletas placebo rojizas marrón, esto no tendrá ningún efecto sobre la eficacia de la anticoncepción.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una de las tabletas se retrasa 12 horas o menos

Usted aún está protegida contra el embarazo si toma la última píldora tan pronto como lo recuerde, y se mantiene tomando sus siguientes tabletas en el horario habitual. Esto puede significar tomar dos tabletas en un día.

Si usted se retrasó más de 12 horas en tomar una píldora

Si usted se retrasa más de 12 horas en tomar una píldora, su protección contra el embarazo puede reducirse así que debería usar precauciones anticonceptivas adicionales. Mientras más tabletas usted olvide, existe mayor riesgo de que su protección anticonceptiva se reduzca.

Si usted olvido más de una píldora, consulte a su médico en busca de consejo.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la primera semana

Usted debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando las tabletas recubiertas de Microfemin® CD en el momento habitual del día. Usted también debería utilizar un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo un condón, durante los siguientes 7 días. Si ya tuvo relaciones sexuales durante los 7 días precedentes, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas olvide y más cerca del intervalo de placebo ocurra esto, mayor el riesgo de embarazo.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la segunda semana

Usted debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando las tabletas en el momento habitual del día. Siempre que las tabletas recubiertas de Microfemin® CD se hayan tomado de una manera correcta durante los 7 días precedentes a la tableta olvidada, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de una tableta ha sido olvidada, usted debería tener precauciones anticonceptivas adicionales durante 7 días.

Qué hacer si usted olvida la píldora en la tercera semana

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo de placebo. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, siguiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que las tabletas recubiertas de Microfemin® CD se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si usted no ha tomado las tabletas recubiertas de Microfemin® CD correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, usted debería seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente debería utilizar un método de barrera (tal como el condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. Usted debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que deba tomar 2 tabletas al mismo tiempo. A continuación, usted debería continuar tomando las tabletas en el momento habitual del día. Usted debería luego comenzar el siguiente empaque inmediatamente después de tomar todas las 21 tabletas blancas activas (las cuales contienen hormonas) en el empaque actual, es decir sin tomar las tabletas placebo rojizas marrón. El sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque, pero puede existir algo de manchado, o sangrado intermenstrual, en los días en que usted está tomando las tabletas.

2. Usted puede también dejar de tomar tabletas del empaque actual. En este caso, usted debería mantener un periodo sin tabletas - o tomar las tabletas rojizas marrón, de hasta 7 días, incluyendo aquellos días en que olvidó tomar sus tabletas, y después de esto continuar con el siguiente empaque.

Si usted olvidó tabletas y a continuación no presentó un sangrado por privación en el primer intervalo de placebo normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Qué hacer si tiene molestia estomacal

Si usted ha estado enferma o tuvo diarrea dentro de las 3 a 4 horas siguientes a la toma de la píldora, su cuerpo pudo no absorber la píldora. En este caso debería seguirse el consejo con respecto a tabletas olvidadas, descrito anteriormente. En caso de vómito o diarrea, utilice precauciones anticonceptivas adicionales, tales como un condón o espermicida, para cualquier relación durante la molestia estomacal y durante los siguientes 7 días.

Qué hacer si usted quiere retrasar o trasladar su periodo

Si usted quiere retrasar o trasladar su periodo, usted debería entrar en contacto con su médico en busca de consejo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted quiere retrasar su periodo, debería continuar el siguiente empaque de tabletas recubiertas de Microfemin® CD, después de tomar todas las 21 tabletas blancas activas en el empaque actual, sin tomar las 7 tabletas placebo rojizas marrón. La extensión puede llevarse a cabo por tanto tiempo como lo desee hasta terminar las 21 tabletas blancas activas en el segundo empaque blíster. Durante la extensión se puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de tabletas recubiertas de Microfemin® CD se asume nuevamente después de mantener un intervalo libre de tabletas de 7 días, o después de tomar las 7 tabletas placebo rojizas marrón.

Si usted quiere trasladar su periodo a otro día de la semana

Si usted toma las tabletas recubiertas de Microfemin® CD correctamente, usted siempre tendrá su periodo mensualmente en el mismo día del mes. Si usted quiere cambiar su periodo a otro día de la semana, de preferencia al que usted acostumbra con la presente toma de tabletas, usted puede acortar (pero nunca extender) el intervalo de placebo por venir, es decir el intervalo cuando usted toma las tabletas placebo rojizas marrón. Por ejemplo, si su periodo mensual habitualmente comienza el viernes y usted quiere comenzar un martes (es decir tres días más temprano), usted debería comenzar el siguiente empaque de tabletas recubiertas de Microfemin® CD tres días más temprano. Si usted hace el periodo de placebo muy corto (por ejemplo tres días o menos), usted puede no tener un sangrado por privación (periodo menstrual) en el intervalo de placebo, pero usted puede presentar sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque.

Si usted presenta sangrado entre periodos

Un pequeño número de mujeres puede presentar un poco de sangrado intermenstrual o manchado mientras que toma las tabletas recubiertas de Microfemin® CD, especialmente durante los primeros pocos meses. Normalmente, este sangrado no es nada para preocuparse, y se detendrá en un día o dos. Continúe tomando las tabletas como es usual, y el problema debería desaparecer después de los primeros empaques (usualmente después de tres empaques).

Si el sangrado continúa retornando, es incómodo o de larga duración, hable con su médico.

Si usted no presentó un período

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si usted ha tomado todas sus tabletas correctamente y usted no presentó una molestia estomacal, o utilizó otros medicamentos, entonces es poco probable que usted esté embarazada. Continúe tomando las tabletas recubiertas de Microfemin® CD de la forma usual.

Si usted no presentó su período dos veces seguidas

Si usted no presentó su período dos veces seguidas, entonces es probable que esté embarazada y debería ver a su médico de forma inmediata. Usted sólo debería continuar tomando la píldora después de hacerse una prueba de embarazo y consultar el consejo de su médico.

Si usted deja de tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD

Usted puede dejar de tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD en cualquier momento. Si usted deja tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD para tener un bebé, utilice otro método de anticoncepción hasta que usted tenga un período verdadero. En este caso sería más fácil para su médico informarle cuándo nacerá su bebe.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular (véase la Sección 4.4);
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial (véase la Sección 4.4);

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anomalías arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin® CD está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).
- Microfemin® CD está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

ANTES DE TOMAR LAS TABLETAS RECUBIERTAS DE MICROFEMIN® CD

No tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD

- Si usted presentó un trastorno que afecte su circulación sanguínea, o cualquier condición médica que le haga estar en mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos conocido como trombosis. Una trombosis es cuando usted tiene un coágulo sanguíneo el cual puede bloquear un vaso sanguíneo. Los coágulos sanguíneos algunas veces se forman en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). Si este coágulo sanguíneo se desprende de las venas donde se formó, puede alcanzar y bloquear las arterias de los pulmones (causando un embolismo pulmonar) u en otro órgano
- Si usted sabe que tiene un desorden que afecta la coagulación de la sangre – por ejemplo, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, mutación del factor V Leiden o presencia de anticuerpos antifosfolípido

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted tiene (o ha tenido) un ataque cardíaco o ataque cerebrovascular.
- Si usted tiene (o ha tenido) angina de pecho (una condición que causa dolor de pecho severo y podría ser la primera señal de un ataque cardíaco) o alteración transitoria de la circulación sanguínea cerebral (ataque isquémico transitorio AIT).
- Si usted tiene (o ha tenido) un tipo de migraña llamada “migraña con aura”.
- Si usted tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar el riesgo de un coagulo en las arterias:
 - presión sanguínea severamente alta (hipertensión).
 - diabetes severa con cambios en los vasos sanguíneos.
 - enfermedad de la válvula cardíaca
 - nivel elevado de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos)
- Si usted tiene o ha tenido en el pasado una enfermedad hepática y su función hepática aun no es normal.
- Si usted tiene o ha tenido tumores hepáticos.
- Si usted tiene (o alguna vez tuvo) o si usted sospecha que tiene cáncer de seno o cáncer de los órganos genitales.
- Si usted tiene (o ha tenido) inflamación del páncreas.
- Si usted presenta sangrado inusual de la vagina.
- Si usted es alérgica (hipersensible) a levonorgestrel o etinilestradiol o alguno de los ingredientes de Microfemin® CD.
- Si usted está tomando o si usted quiere tomar un remedio herbal común llamado como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

No tomar Microfemin® CD si usted tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contiene ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver sección Otros medicamentos y Microfemin_CD).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones para uso

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la Sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (como la trombosis venosa profunda y el embolismo) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re-movilización completa.
- No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse (véase la Sección 4.6).

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Migraña
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen 'agudo'.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

- Cáncer de seno

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.

- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® CD tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.

- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma grávidico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.

- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® CD tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin® (véase la Sección 4.5).

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la Sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento (véase la Sección 4.5).

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias y Precauciones

Hable con su doctor antes de tomar Microfemin CD.

Antes de comenzar a tomar las tabletas recubiertas de Microfemin® CD su médico debería elaborar su historia médica formulándole algunas preguntas acerca de usted y otros miembros de su familia. Su médico tomará su presión sanguínea y su médico también le examinará.

Si usted presenta alguna de las siguientes enfermedades / condiciones, usted solamente puede tomar tabletas recubiertas de Microfemin® CD bajo estricta supervisión médica, puesto que estas condiciones pueden empeorar mientras que usted toma la píldora.

Si la condición se desarrolla o empeora mientras está tomando Microfemin CD, usted debe informar a su médico si:

- Usted fuma;
- Usted presenta sobrepeso excesivo (obesidad);
- Usted (o algún miembro de su familia cercana) tiene un alto nivel de grasa sanguínea (alto nivel de colesterol o triglicéridos). Hipertrigliceridemia ha sido asociado con un riesgo incrementado de desarrollar inflamación del páncreas (pancreatitis);
- Usted tiene presión sanguínea alta (hipertensión);
- Usted tiene dolores de cabeza fuertes que afectan un lado de la cabeza (hemicránea);
- Usted tiene diabetes;
- Usted tiene enfermedad intestinal inflamatoria crónica o inflamación del intestino grueso (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa);
- Usted tiene la forma heredada de sordera conocida como otosclerosis;
- Usted tiene ánimo depresivo (depresión);
- Usted tiene un trastorno del sistema nervioso central caracterizado por convulsiones y pérdida de la conciencia (epilepsia);
- Usted tiene el trastorno del movimiento llamado corea de Sydenham, en el cual ocurren súbitos movimientos de los miembros;
- Usted tiene trastornos hepáticos y/o de la vesícula biliar (por ejemplo, color amarillo de la piel, cálculos biliares);

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Usted tiene el trastorno hereditario llamado porfiria (una rara enfermedad hereditaria en la cual el cuerpo falla en el metabolismo apropiado de la hemoglobina);
- Usted tiene anemia falciforme (una enfermedad heredada de las células rojas de la sangre);
- Usted tiene un trastorno sanguíneo llamado síndrome urémico hemolítico - SHU (un trastorno donde los coágulos sanguíneos causan que los riñones fallen);
- Usted tiene lupus eritematoso sistémico - LES (una enfermedad de la piel que afecta el sistema de defensas natural);
- Usted tiene un incremento de la prolactina;
- Usted presenta rasquiña de todo el cuerpo (prurito) relacionado con la alteración metabólica de la bilis;
- Usted tiene una enfermedad en la piel durante el embarazo o causado por virus de herpes (erupción de vesículas en la piel durante el embarazo);
- Usted tiene parches de color marrón en su rostro y cuerpo (cloasma). En este caso, evite cualquier exposición directa a la luz solar o los rayos ultravioleta;
- Si tiene angioedema hereditario, porque los productos que contienen estrógenos pueden causar o empeorar los síntomas. Debe consultar a su médico inmediatamente si experimenta síntomas de angioedema como hinchazón de la cara, lengua y/o faringe y/o dificultad para tragar o urticaria junto con dificultad para respirar.

Las condiciones anteriores pueden empeorar mientras usted está tomando la píldora; por lo tanto, son necesarios exámenes médicos regulares mientras que usted utiliza la píldora.

La píldora y la trombosis

Trombosis venosa

El uso de una píldora combinada, incluyendo Microfemin CD, incrementa el riesgo en una mujer de desarrollar una trombosis venosa (formación de un coagulo sanguíneo en los vasos) comparado con una mujer que no toma ninguna píldora (anticonceptiva).

El riesgo de trombosis venosa en usuarios de píldoras combinadas incrementa:

- Con aumento de la edad
- Si usted tiene sobrepeso

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted o un familiar cercano tiene o ha tenido coágulos en la sangre (trombosis) en las piernas, pulmones u otro órgano a edad temprana.
- Si usted debe someterse a una operación (cirugía), a un período prolongado de inmovilización, o si ha tenido un accidente grave. Es importante que informe a su médico con anticipación que está usando Microfemin CD, ya que es posible que deba interrumpir el tratamiento. Su médico le dirá cuándo debe comenzar a tomar Microfemin CD nuevamente. Por lo general, esto es aproximadamente dos semanas después de que vuelva a estar de pie.
- y posiblemente también con tromboflebitis superficial (inflamación de una vena debido a un coágulo de sangre en una vena ubicada justo debajo de la superficie de la piel) y várices (venas hinchadas y dilatadas, generalmente visibles en las piernas).

Trombosis arterial

El uso de una píldora combinada ha sido relacionada con un incremento en el riesgo de trombosis arterial (obstrucción arterial), por ejemplo, en los vasos sanguíneos del corazón (ataque cardíaco) o del cerebro (ataque cerebrovascular)

El riesgo de trombosis arterial en usuarios de píldoras combinadas incrementa:

- Con aumento de la edad
- Si usted fuma. Se recomienda que deje de fumar cuando use Microfemin CD, especialmente si tiene más de 35 años.
- Si usted tiene un incremento en el contenido de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos)
- Si usted tiene sobrepeso
- Si usted tiene presión arterial alta
- Si usted tiene migraña
- Si tiene un problema con su corazón (trastorno de la válvula, una alteración del ritmo cardíaco).
- Si uno de sus familiares cercanos ha tenido un ataque al corazón o un derrame cerebral a una edad temprana.

Muy raramente, los coágulos de sangre también pueden formarse en los vasos sanguíneos del corazón (causando un ataque al corazón). En mujeres jóvenes sanas, la posibilidad de tener un ataque al corazón es extremadamente pequeña.

Deje de tomar Microfemin CD y comuníquese con su médico inmediatamente si nota signos que sugieran trombosis, como:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor severo y/o edema en una de sus piernas;
- dolor de pecho intenso y repentino con o sin irradiación al brazo izquierdo;
- repentina falta de aliento;
- tos repentina sin causa evidente;
- cefaleas inusuales, severas y prolongadas o migrañas agravadas;
- pérdida parcial o total de la visión o visión doble;
- trastornos del lenguaje o incapacidad para hablar;
- vértigo o desmayo;
- debilidad, sensación extraña o entumecimiento muy significativo que afecta a una parte del cuerpo;
- trastornos del movimiento;
- Dolores abdominales agudos.

La píldora y el cáncer

Cualquier mujer está en riesgo de cáncer de seno bien sea que tome o no la píldora. El cáncer de seno se ha encontrado ligeramente más frecuente en mujeres que toman la píldora que en mujeres de la misma edad que no toman la píldora. Si la mujer deja de tomar la píldora reduce el riesgo de forma que después de 10 años de dejar de tomar la píldora, el riesgo de cáncer de seno es el mismo que para las mujeres que nunca tomaron la píldora. No es seguro si la píldora causa riesgo incrementado de cáncer de seno. Puede ser que las mujeres que toman la píldora se examinen de forma más frecuente, de manera que el cáncer de seno se encuentra de forma más temprana.

En mujeres usando la píldora tumores hepáticos benignos y malignos han sido reportados. Los tumores hepáticos pueden llevar a hemorragia intraabdominal potencialmente fatal (sangrado en el abdomen). Así que, si usted tiene dolor en el abdomen superior que no se alivia rápidamente, infórmele a su médico.

Riesgo incrementado de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de la píldora ha sido reportado en algunos estudios. No es seguro si el riesgo incrementado es

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causado por la píldora o si podría deberse a los efectos del comportamiento sexual y otros factores.

Revisiones regulares

Una vez que haya empezado a tomar la píldora, su médico lo volverá a ver anualmente para chequeos regulares o, si tiene algún problema, puede ver a su médico en cualquier momento

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseables

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos, ver sección 4.4

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma)	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



				hepático), Carcinoma hepatocelula r	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilida d, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbació n de lupus eritematoso diseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbació n de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Transtornos trombo embólicos	Venas varicosas agravados	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

			arteriales		
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones, Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs, con detalle ver sección 4.4:

- Trombo embolismo venoso
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Interacciones

Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

POSIBLES EFECTOS COLATERALES

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como todos los medicamentos, Microfemin® grageas pueden causar efectos colaterales, aunque no todo el mundo los experimenta. Los siguientes eventos adversos serios han sido reportados en mujeres usando anticonceptivos orales combinados (ver sección 2 “La píldora y trombosis” y “La píldora y cáncer”)

- Tromboembolismo venoso (coagulo en un vaso sanguíneo)
- Tromboembolismo arterial (obstrucción en una arteria)
- Cáncer cervical (cáncer del cuello de la matriz)

La siguiente lista de efectos colaterales fue encontrada con el uso de Microfemin CD

Comunes (pueden afectar 1 de cada 10 mujeres): Inflamación de la vagina, incluyendo candidiasis vaginal, cambios de humor incluido depresión, cambios en el peso, hinchazón, secreción. cambios en el interés sexual (libido), dolor de cabeza, nerviosismo, mareo, sentirse enfermo, estar enfermo, dolor abdominal, acné (granos), menstruación dolorosa, sangrado irregular, ausencia de sangrado, anormalidad cervical (cambio en el ectropión cervical) y secreción vaginal, retención de líquidos/edema.

Poco comunes (pueden afectar 1 de cada 100 mujeres): Cambios en el apetito, migraña, presión arterial elevada, diarrea, calambres abdominales, distensión abdominal, rash, urticaria, cloasma (parches de color marrón amarillento en la piel), que pueden persistir, crecimiento excesivo del cabello, pérdida de cabello, grasas en la sangre alteradas, incluido el aumento de triglicéridos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres): Hipersensibilidad, reacción alérgica grave (reacción anafiláctica con casos muy raros de urticaria, hinchazón de la cara, lengua, trastornos circulatorios y respiratorios graves), intolerancia a la glucosa, irritación de los ojos al usar lentes de contacto, coloración amarillenta de la piel (ictericia), condición de la piel eritema nudoso (caracterizada por nódulos de piel rojizos dolorosos).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10,000 mujeres): Tumor benigno o maligno del hígado, agravación de la enfermedad del sistema inmunitario (lupus), agravación de la porfiria, exacerbación de la corea (un trastorno del movimiento involuntario), inflamación del nervio óptico, coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos del ojo, agravación de las venas varicosas, inflamación del intestino grueso (colitis isquémica), inflamación del páncreas, enfermedad de la vesícula biliar (incluyendo cálculos biliares), eritema multiforme (caracterizado por erupción con enrojecimiento o llagas en forma de diana), un trastorno sanguíneo llamado síndrome hemolítico urémico - SHU (un trastorno donde los coágulos de sangre hacen que los riñones fallan), disminución de los niveles de folato en suero.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lesión hepatocelular (por ejemplo, hepatitis, función hepática anormal).

Notificación de efectos secundarios

Si tiene efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye posibles efectos secundarios que no figuran en este folleto. Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información de seguridad sobre este medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas.

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, los usuarios de Microfemin CD deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin CD puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

- Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin CD.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductores de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® CD tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

- Efectos de Microfemin® CD sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

- Otras formas de interacción

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas.

Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.

Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Rufinamida

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

Al tomar otros medicamentos

No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

Por favor informe a su médico, si está tomando, o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento.

No use Microfemin CD si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, ya que esto puede causar un aumento en los resultados de los análisis de sangre de la función hepática (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le recetará otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Microfemin CD se puede reiniciar aproximadamente 2 semanas después de completar este tratamiento. Vea la sección "No use Microfemin CD".

Algunos medicamentos pueden impedir que Microfemin® CD funcione de forma apropiada, es decir éstos pueden reducir la eficacia anticonceptiva, o pueden causar sangrado inesperado. Estos medicamentos son usados para el tratamiento de:

- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (ejemplo, barbitúricos, fenitoína, primidona, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoínas, felbamato, rufinamida)
- Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis (ejemplo, rifampicina)
- Infección por el VIH y el virus de la hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa y el no nucleósido inverso), inhibidores de la transcriptasa, como ritonavir, nevirapina, efavirenz, nelfinavir u otras infecciones (griseofulvina)
- Medicamentos para tratar los ataques de sueño, somnolencia excesiva, aumento de la somnolencia durante el día (modafinilo)
- Medicamentos para tratar cierto tipo de cáncer de piel (vemurafenib);
- Medicamentos para el tratamiento sintomático de la artrosis (etoricoxib).
- El remedio herbal comúnmente conocido como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si ya está tomando o si desea tomar la preparación de la hierba

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de San Juan, consulte a su médico, ya que es posible que Microfemin CD no sea adecuado para usted.

Microfemin CD puede influir en el efecto de otros medicamentos, p. Ej.

- medicamentos que contienen ciclosporina
- el antiepiléptico lamotrigina (esto podría conducir a una mayor frecuencia de convulsiones)

Si usted está tomando cualquier otro medicamento mientras que toma Microfemin® CD, asegúrese de informar a su médico, o dentista.

Su médico o dentista puede informarle si debería tener precauciones anticonceptivas adicionales (tales como condones o espermicidas) mientras que toma el otro medicamento, o durante 7 días o incluso más después de que deje de tomarlo.

Toma de tabletas recubiertas de Microfemin® CD con alimentos y bebidas

Trague cada píldora entera, con agua si es necesario.

Efecto en pruebas de laboratorio

Si necesita un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio que está tomando la píldora, ya que los anticonceptivos orales pueden afectar los resultados de algunas pruebas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 3.0 PILDP014267_3 del 27/02/2019**
- **Información para Prescribir Versión 3.0 SmPC DP0130164_3 del 27/02/2019**

Nueva dosificación

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y método de administración

Cómo tomar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Para los siguientes 7 días, una tableta rojiza marrón debería tomarse diariamente, periodo durante el cual ocurre un sangrado similar a la menstruación.

La toma de las siguientes 21 tabletas blancas debería iniciarse inmediatamente después, sin pausa, luego, el ciclo se terminará con la ingestión de 7 tabletas rojizas marrón. El cumplimiento de este régimen asegura que los ciclos subsiguientes comienzan el mismo día de la semana.

Cómo iniciar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Al tomarlo por primera vez:

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico):

La mujer debería iniciar con Microfemin® CD en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parte o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):

La mujer puede cambiar desde las mini píldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® CD tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® CD tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® CD tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

Véase la Sección 4.6.

Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

- 7. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.**
- 8. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.**

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

Semana 1:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo usual de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® CD tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo de placebo. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

7. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta blanca activa (que contiene hormona), en el actual empaque blíster de Microfemin® CD, es decir sin tomar las tabletas placebo rojizo marrón las cuales no contienen ninguna hormona.. Un sangrado por privación es poco probable hasta el



final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.

8. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo de placebo (libre de hormonas) de hasta 7 días (tomando las tabletas de placebo rojizas marrón), incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas blancas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Cómo retrasar o cambiar un periodo

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD, después de tomar la última tableta blanca activa en el empaque actual, sin el intervalo de placebo. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® CD tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual de placebo de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo de placebo en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el



intervalo de placebo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo de placebo no debería extenderse.

Las reglas anteriores para manejo de las tabletas omitidas no aplican para las tabletas olvidadas rojizas marrón ya que ellas no contienen hormona alguna.

Método de administración

Para administración oral.

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular;
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial;
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin® CD está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Microfemin® CD está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones para uso

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (como la trombosis venosa profunda y el embolismo) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re-movilización completa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- Hipertensión.
- Migraña
- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen 'agudo'.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

2. Tumores

- Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

- Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.

- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® CD tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.

- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.
- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.
- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento
- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (Hypericum perforatum) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® CD tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin®.

Eficacia reducida

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea o el uso concomitante de otro medicamento.

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Nuevos Efectos no deseables:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos,

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático), Carcinoma hepatocelular	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema,	Exacerbación de lupus eritematoso o diseminado	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

			desordenes respiratorios y circulatorios severos		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Transtornos trombo embólicos arteriales	Venas varicosas agravados	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones , Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	
Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				
-----------------------------	--	--	--	--	--

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs, con detalle ver sección 4.4:

- Trombo embolismo venoso
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Interacciones

Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas.

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede



aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin CD deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin CD puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

- Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin CD.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductores de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® CD tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC)) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

- **Efectos de Microfemin® CD sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

- **Otras formas de interacción**

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas.

Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.

Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Rufinamida

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

3.1.9.15. ZINFORO® 600 MG

Expediente : 20039626
Radicado : 20181225009 / 20191037812
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 668,4 mg de Ceftarolina Fosamilo Monoacetato Monohidrato equivalente a 600 mg de Ceftarolina Fosamilo

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Zinforo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Zinforo® está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. Reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. Penicilinas o carbapenemos).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado número 20181225009, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión CDS 14.0 de Agosto 03 de 2018v2.0
- Información para Prescribir Versión CDS 14.0 de Agosto 03 de 2018v2.0

Nueva dosificación

Posología y forma de administración.

Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal $\geq$ 33 kg.

La dosis normal recomendada de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas mediante perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos. La duración del tratamiento debe guiarse por el tipo de infección a tratar, su gravedad, y la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la ICPTB confirmada o sospechada causada por *Staphylococcus aureus* (S. aureus) con una (CMI) <2 mg / L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 12 horas mediante infusión intravenosa sobre 5 a 60 minutos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmada o sospechada causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg / L a 4 mg / L de ceftarolina, la dosis de Zinfo® es de 600 mg administrada cada 8 horas por infusión intravenosa sobre 120 minutos.

Los adolescentes con edades de 12 a <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir tanto el régimen de dosis indicado en la tabla 1 o en la tabla 2.

Tabla 1 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con peso corporal ≥ 33 kg

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)
Infecciones complicadas de la piel y el tejido blando ICPTB	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-14
ICPTB en adultos cuando es causado por <i>S. aureus</i> con CMI=2 mg/L a 4mg/L ^a	600 mg	Cada 8 horas	120	5-14
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-7

^a Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmada o que se sospeche que sea causada por *S. Aureus* con un CMI = 2 mg/L a 4 mg/L de ceftarolina.

Dosis en niños de 2 meses a < 12 años de edad y adolescentes con edades entre 12 a <18 años con peso corporal < 33 kg.

La dosificación recomendada de Zinfo® se basa en la edad y peso del niño. Se administra cada 8 horas por infusión intravenosa entre 5 y 60 minutos. La



duración del tratamiento dependerá del tipo de infección que será tratada, su severidad y la respuesta clínica del paciente.

Las duraciones recomendadas del tratamiento según la indicación son las mismas que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 2 Dosis en niños de 2 meses a < 12 años de edad y adolescentes con edades entre 12 a <18 años con peso corporal < 33 kg.

Edad ICPTB y CAP	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (minutos) ^b
≥12 años a < 18 años	12 mg/kg ^a	Cada 8 horas	5-60
≥2 años a < 12 años	12 mg/kg ^a	Cada 8 horas	5-60
≥2 meses a < 2 años	8 mg/kg	Cada 8 horas	5-60

^a La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 400 mg.

^b El tiempo de perfusión de 5 minutos se basa en los análisis de farmacocinética y farmacodinámica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses (véase sección 5.1).

Poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) sea ≤ 50 mL / min. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelo de PK. Los adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado en la Tabla 3 o en la Tabla 4. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo pueden recibir la dosis que se muestra en la tabla 3.

Para la ESRD no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12



años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en niños de 2 meses a <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Dosis en adultos y adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg con daño renal.

Adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado tanto en la tabla 3 como en la tabla 4.

Tabla 3 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a <18 años de edad con peso corporal ≥ 33 kg y con daño renal.

Aclaramiento de Creatinina ^a (mL/min)	Dosis ICPTB y NAC	Dosis ICPTB causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2 a 4 mg/L ^b
	Administrado entre 5-60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
> 30 a ≤ 50	400 mg	400 mg
≥ 15 a ≤ 30	300 mg	300 mg
ESRD, Incluyendo hemodiálisis ^c	200 mg	200 mg

^a calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault

^b Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o que se sospeche que sea causado por *S. aureus* con una CMI = 2 mg/L para ceftarolina.

^c Ceftarolina es hemodializable; así Zinforo® debe ser administrado después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Dosificación en niños de 2 a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg con disfunción renal

Tabla 4 Dosis en niños de 2 a <12 años y adolescentes con edades de los 12 a <18 años de edad con peso corporal < 33 kg y con daño renal.



Aclaramiento de Creatinina ^a (ml/min)	Edad	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos) ^d
> 30 a ≤ 50	≥ 12 años a < 18 años	8 mg/kg ^b	Cada 8 horas	5-60
	≥ 2 años a < 12 años	8 mg/kg ^b	Cada 8 horas	5-60
	≥ 15 a ≤ 30	> 12 años a < 18 años	6 mg/kg ^c	Cada 8 horas
	≥ 2 años a < 12 años	6 mg/kg ^c	Cada 8 horas	5-60

^a Calculado usando la fórmula de Schwartz

^b La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 300 mg

^c La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 200 mg

^d El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina > 50 mL/min (ver sección 5.2).

Reconstitución y compatibilidad

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución amarilla pálida y libre de cualquier partícula.

Durante la preparación y la administración de la solución deben aplicarse técnicas asépticas convencionales.

El polvo **Zinfo®** debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución reconstituida resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión que contenga una de las siguientes diluentes:

- solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0.9 %);
- solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5 %).
- solución inyectable con 4.5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa (0.45% de cloruro de sodio y 2.5% de dextrosa).
- solución Ringer lactada.

Puede emplearse una bolsa para infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión. El intervalo total de tiempo entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la infusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Un ml de la solución reconstituida contiene 30 mg de ceftarolina fosamil.

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos varían de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe ser superior a 12 mg/ml de ceftarolina fosamil.

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

El producto no utilizado y los residuos deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión CDS 14.0 de Agosto 03 de 2018v2.0**
- **Información para Prescribir Versión CDS 14.0 de Agosto 03 de 2018v2.0**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración.

Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg.

La dosis normal recomendada de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas mediante perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos. La duración del tratamiento debe guiarse por el tipo de infección a tratar, su gravedad, y la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la ICPTB confirmada o sospechada causada por Staphylococcus aureus (S. aureus) con una (CMI) <2 mg / L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 12 horas mediante infusión intravenosa sobre 5 a 60 minutos.

Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmada o sospechada causada por S. aureus con una CIM = 2 mg / L a 4 mg / L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 8 horas por infusión intravenosa sobre 120 minutos.

Los adolescentes con edades de 12 a <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir tanto el régimen de dosis indicado en la tabla 1 o en la tabla 2.

Tabla 1 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con peso corporal ≥ 33 kg

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)
Infecciones complicadas de la piel y el tejido blando ICPTB	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-14
ICPTB en adultos cuando es causado por S. aureus con CMI=2 mg/L a 4mg/L ^a	600 mg	Cada 8 horas	120	5-14
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-7

^a Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmada o que se sospeche que sea causada por S. Aureus con un CMI = 2 mg/L a 4 mg/L de ceftarolina.

Dosis en niños de 2 meses a < 12 años de edad y adolescentes con edades entre 12 a <18 años con peso corporal < 33 kg.

La dosificación recomendada de Zinforo® se basa en la edad y peso del niño. Se administra cada 8 horas por infusión intravenosa entre 5 y 60 minutos. La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección que será tratada, su severidad y la respuesta clínica del paciente.

Las duraciones recomendadas del tratamiento según la indicación son las mismas que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 2 Dosis en niños de 2 meses a < 12 años de edad y adolescentes con edades entre 12 a <18 años con peso corporal < 33 kg.

Edad	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (minutos) ^b
ICPTB y CAP			

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



≥12 años a < 18 años	12 mg/kg ^a	Cada 8 horas	5-60
≥2 años a < 12 años	12 mg/kg ^a	Cada 8 horas	5-60
≥2 meses a < 2 años	8 mg/kg	Cada 8 horas	5-60

^a La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 400 mg.

^b El tiempo de perfusión de 5 minutos se basa en los análisis de farmacocinética y farmacodinámica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses.

Poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) sea ≤ 50 mL / min. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelo de PK. Los adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado en la Tabla 3 o en la Tabla 4. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo pueden recibir la dosis que se muestra en la tabla 3.

Para la ESRD no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en niños de 2 meses a <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Dosis en adultos y adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg con daño renal.

Adolescentes con edades desde los 12 a los <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg pueden recibir el régimen de dosis indicado tanto en la tabla 3 como en la tabla 4.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Dosis en adultos y adolescentes de 12 a <18 años de edad con peso corporal $\geq$ 33 kg y con daño renal.

Aclaramiento de Creatinina ^a (mL/min)	Dosis ICPTB y NAC	Dosis ICPTB causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2 a 4 mg/L ^b
	Administrado entre 5-60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
> 30 a $\leq$ 50	400 mg	400 mg
$\geq$ 15 a $\leq$ 30	300 mg	300 mg
ESRD, incluyendo hemodiálisis ^c	200 mg	200 mg

^a calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault

^b Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o que se sospeche que sea causado por *S. aureus* con una CMI = 2 mg/L para ceftarolina.

^c Ceftarolina es hemodializable; así Zinforo® debe ser administrado después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Dosificación en niños de 2 a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg con disfunción renal

Tabla 4 Dosis en niños de 2 a <12 años y adolescentes con edades de los 12 a <18 años de edad con peso corporal < 33 kg y con daño renal.

Aclaramiento de Creatinina ^a (mL/min)	Edad	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos) ^d
> 30 a $\leq$ 50	$\geq$ 12 años a < 18 años	8 mg /kg ^b	Cada 8 horas	5-60
	$\geq$ 2 años a < 12 años	8 mg /kg ^b	Cada 8 horas	5-60

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aclaramiento de Creatinina ^a (ml/min)	Edad	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos) ^d
≥ 15 a ≤ 30	> 12 años a < 18 años	6 mg /kg ^c	Cada 8 horas	5-60
	≥ 2 años a < 12 años	6 mg /kg ^c	Cada 8 horas	5-60

^a Calculado usando la fórmula de Schwartz

^b La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 300 mg

^c La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 200 mg

^d El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Pacientes con insuficiencia hepática.

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

Pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina > 50 mL/min.

Reconstitución y compatibilidad

Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución amarilla pálida y fiebre de cualquier partícula.

Durante la preparación y la administración de la solución deben aplicarse técnicas asépticas convencionales.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El polvo Zinfo® debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución reconstituida resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión que contenga una de las siguientes diluentes:

- **solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0.9 %);**
- **solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5 %).**
- **solución inyectable con 4.5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa**
- **(0.45% de cloruro de sodio y 2.5% de dextrosa).**
- **solución Ringer lactada.**

Puede emplearse una bolsa para infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión. El intervalo total de tiempo entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la infusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Un ml de la solución reconstituida contiene 30 mg de ceftarolina fosamilo.

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variaran de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe ser superior a 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

El producto no utilizado y los residuos deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.16. BOSULIF® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS
BOSULIF® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20100516 / 20112120
Radicado : 20181155277 / 20181155280
Fecha : 02/08/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 100 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib
- Cada tableta contiene 500 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (Imc ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alt, ast), vómito, diarrea, mielosupresión, retención de líquidos. La exposición a bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se ha observado disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular (tfge) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib. Evitar la administración concomitante de inductores e inhibidores de cyp3a potentes o moderados.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión versión CDSv15.0_08Feb2018_v1
- Información para Prescribir Versión versión CDSv15.0_08Feb2018_v1

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4).

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 (consulte la Sección 4.4).

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4).

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas



(neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2)

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L y/o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10⁹/L y las plaquetas ≥50 × 10⁹/L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. <u>Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.</u>
--	---

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL< 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a acualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de Bosutinib se produjo shock anafiláctico en menos del 0.2 % de los pacientes tratados (consulte la sección 4.8)

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en ALT $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib (consulte las Secciones 4.2, Ajustes de la dosis en función de las reacciones adversas no hematológicas, y 4.8). Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Diarrea/Vómitos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Deterioro hepático

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial) (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Disfunción renal

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en TFG_e a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TFG_e a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFG_e a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFG_e a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados (consulte la Sección 4.5).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas.

Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el brazo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19,4% de los pacientes), trombocitopenia (13,7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12,1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas (consulte la Sección 4.3).

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\leq 20\%$ de los pacientes en la población

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la duración promedio de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, el tiempo promedio de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la duración promedio fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Dysnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Effusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea	131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vomito	106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal ^c	127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^d	106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito	27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda	38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación						
Pirexia	76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ^e	78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^f	43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia	42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones						
Incremento Alanina transferasa	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento Aspartato transferasa	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Fecha: 02 OCT 15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, version 19.0).

Las columnas "Grado 3", "Grado 4" indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mieloide crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mieloide crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mieloide crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa.

¹ Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el MedDRA version 19.0.

² La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

LLD_Col_CDSv15.0_08Feb2018_v1

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
¹ La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.						
² Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.						
³ Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.						
⁴ Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.						
⁵ Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.						
⁶ Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.						
⁷ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.						
⁸ Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.						

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio) nasofaringitis)
Comunes	neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos).
Comunes	Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas)
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fosforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza, mareos.
Comunes	Disgeusia
Trastornos del oído y el laberinto	
Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares	
Comunes	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes	lesión hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy comunes	Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes	Urticaria, prurito, acné
Poco comunes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy comunes	Artralgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Comunes	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Poco comunes	deterioro renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy comunes	Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico), astenia .
Comunes	Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.
Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre

_Col_CDSv15.0_08Feb2018_v1

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

(incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.
ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma-glutamyltransferasa.
Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib.

Inhibidores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{máx}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP).

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa in vitro dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{máx}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos.

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{máx}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio in vitro indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Los estudios in vitro indican que bosutinib tiene un bajo potencial de inhibir la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP por sus siglas en inglés, sistemáticamente), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP por sus siglas en inglés) OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés) OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés) OCT1, y OCT2 en concentraciones relevantes clínicamente, pero puede tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto intestinal y OCT1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión versión CDSv15.0_08Feb2018_v1**
- **Información para Prescribir Versión versión CDSv15.0_08Feb2018_v1**

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 .



Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4).

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2)

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L y/o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10⁹/L y las plaquetas ≥50 × 10⁹/L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. <u>Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.</u>
--	--

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCL} < 30$ a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos.

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de Bosutinib se produjo shock anafiláctico en menos del 0.2 % de los pacientes tratados.

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en ALT $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/Vómitos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib.

Deterioro hepático

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TGFe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderado.

Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\square$ 20% de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq$ 10% de los pacientes en el brazo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19,4% de los pacientes), trombocitopenia (13,7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12,1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib. En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas (consulte la Sección 4.3).

LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\square 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%). En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la duración promedio de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, el número promedio de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, el tiempo promedio de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la duración promedio fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo (consulte las Secciones 5.1 y 5.3).

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)
Neutropenia ^e	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^f	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Dysnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Effusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea	131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vomito	106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal ^c	127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^d	106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito	27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda	38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación						
Pirexia	76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ^e	78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^f	43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia	42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones						
Incremento Alanina transferasa	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento Aspartato transferasa	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Fecha: 02 OCT 15.

Nota: Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, version 19.0).

Las columnas "Grado 3", "Grado 4" indican la toxicidad máxima.

Fuente: ae4t_adr_commonality_derived_rel_g34_safety - 25MAR17 21:30.

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mieloide crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mieloide crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mieloide crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = inhibidores de tirosina quinasa.

¹ Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basadas en el MedDRA version 19.0.

² La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

LLD_Col_CDSv15.0_08Feb2018_v1

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$

Clasificación Organo-Sistema ^a Termino preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
¹ La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.						
² Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.						
³ Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.						
⁴ Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.						
⁵ Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.						
⁶ Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.						
⁷ Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.						
⁸ Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.						

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($^31/10$), comunes ($^31/100$ a $<1/10$), poco comunes ($^31/1000$ a $<1/100$), raras ($^31/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($<1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Infecciones e infestaciones	
Muy comunes	infección del aparato respiratorio (que incluye infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección viral del aparato respiratorio) nasofaringitis)
Comunes	neumonía (que incluye bronconeumonía, neumonía atípica primaria), gripe, bronquitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos).
Comunes	Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas)
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fósforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza, mareos.
Comunes	Disgeusia
Trastornos del oído y el laberinto	
Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares	
Comunes	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes	lesión hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy comunes	Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes	Urticaria, prurito, acné
Poco comunes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy comunes	Artralgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Comunes	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Poco comunes	deterioro renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy comunes	Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico), astenia .
Comunes	Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.
Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre

_Col_CDSv15.0_08Feb2018_v1

Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

(incluyendo hiperbilirrubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.
ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma-glutamyltransferasa.
Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Efecto de otros medicamentos sobre el bosutinib.

Inhibidores de CYP3A.

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{máx}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP).

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa in vitro dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{máx}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos.

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{máx}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán etexilato con

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio in vitro indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Los estudios in vitro indican que bosutinib tiene un bajo potencial de inhibir la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP por sus siglas en inglés, sistemáticamente), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP por sus siglas en inglés) OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés) OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés) OCT1, y OCT2 en concentraciones relevantes clínicamente, pero puede tener el potencial para inhibir BCRP en el tracto intestinal y OCT1.

**3.1.9.17. RESOLOR® Tabletas Recubiertas 1 mg
RESOLOR® Tabletas Recubiertas 2 mg**

Expediente : 20028168 / 20038945
Radicado : 20181223627 / 20181223629
Fecha : 30/10/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 1,321 mg de Prucaloprida Succinato equivalente a 1.0 mg de Prucaloprida
- Cada tableta contiene 2.642 mg de Prucaloprida Succinato equivalente a 2.0 mg de Prucaloprida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en pacientes en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia renal que requiera diálisis. Perforación u obstrucción intestinal debido a trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de crohn, colitis ulcerosa y megarecto / megacolon tóxico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: la excreción es la vía principal de eliminación de prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal grave no se han evaluado pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (p ej. Enfermedad hepática, cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o sida y otros trastornos endocrinos). Resolor® debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías. En concreto resolor® debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular. En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fracasos del anticonceptivo oral. No es probable que la insuficiencia hepática pueda afectar el metabolismo y la exposición de prucaloprida en humanos de forma clínicamente relevante. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, y por tanto, se recomienda una dosis más baja en pacientes con insuficiencia hepática grave. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas advertencias y precauciones

La excreción renal es la vía principal de eliminación de prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han evaluado pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (p ej., enfermedad hepática, cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o sida y otros trastornos endocrinos). Resolor® debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías. En concreto resolor® debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fracasos del anticonceptivo oral.

Se debe tener precaución cuando se prescribe resolor® a pacientes con insuficiencia hepática severa (child-pugh clase c) debido a los datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil

Embarazo

La experiencia con la resolor® durante el embarazo es limitada. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con resolor® en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

No se recomienda la utilización de resolor® durante el embarazo. Las mujeres con potencial de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con resolor®.

Lactancia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La prucaloprida se excreta en la leche materna. No obstante, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de resolor®. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de resolor® durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que no hay efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede que resolor® ejerza una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de 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
- Inserto Versión 01 diciembre 2017
- Información para Prescribir Versión 01 diciembre 2017

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Adultos: 2 mg una vez al día.

Geriátricos (> 65 años): Comenzar con 1 mg una vez al día (ver sección Pacientes geriátricos); si es necesario, la dosis puede incrementarse a 2 mg una vez al día.

Niños y adolescentes: RESOLOR® no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años hasta que se disponga de nuevos datos (ver secciones Población pediátrica y Estudios clínicos).

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave [GFR (por sus siglas en inglés) < 30 mL/min/1.73 m²] es 1 mg una vez al día (ver

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secciones Contraindicaciones e Insuficiencia renal). No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) es 1 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En estudios clínicos, la duplicación de la dosis diaria a 4 mg no conllevó a un incremento de la eficacia.

Si la administración de una vez al día de RESOLOR® no es efectiva después de 4 semanas de tratamiento, se debe volver a examinar al paciente y se debe reconsiderar el beneficio de continuar con el tratamiento.

Si el tratamiento es continuo por más de 3 meses, se debe volver a evaluar el beneficio a intervalos regulares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión 01 diciembre 2017**
- **Información para Prescribir Versión 01 diciembre 2017**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Adultos: 2 mg una vez al día.

Geriátricos (> 65 años): Comenzar con 1 mg una vez al día; si es necesario, la dosis puede incrementarse a 2 mg una vez al día.

Niños y adolescentes: RESOLOR® no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años hasta que se disponga de nuevos datos.

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave [GFR (por sus siglas en inglés) < 30 mL/min/1.73 m²] es 1 mg una vez al

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) es 1 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En estudios clínicos, la duplicación de la dosis diaria a 4 mg no conllevó a un incremento de la eficacia.

Si la administración de una vez al día de RESOLOR® no es efectiva después de 4 semanas de tratamiento, se debe volver a examinar al paciente y se debe reconsiderar el beneficio de continuar con el tratamiento.

Si el tratamiento es continuo por más de 3 meses, se debe volver a evaluar el beneficio a intervalos regulares.

3.1.9.18. HARMETONE® HARMETONE SUSPENSIÓN

Expediente : 19901992 / 19941895
Radicado : 20181174793 / 20181180989
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 10 mg de Domperidona
- Cada frasco de 100 mL contiene 100 mg de Domperidona

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Suspensión oral

Indicaciones:

Aumento de la motilidad gastrointestinal y del tono del esfínter cardial antiemético.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad o alergia a la domperidona o alguno de los componentes de la fórmula; tumores pituitarios que induzcan liberación de prolactina; cuando la estimulación de la motilidad gástrica pueda ser peligrosa por ejemplo: cuando se presenta hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación; lactancia. Podría ser usado durante el embarazo cuando se justifica por los beneficios terapéuticos anticipados. No administrarse concomitantemente con anticolinérgicos. no administrarse para aliviar el síntoma de distensión abdominal y epigastrálgia dado que no tiene efectos sobre la secreción de ácido a nivel gástrico no debe administrarse a pacientes que presentan deterioro de la función hepática moderada o grave. no debe administrarse a pacientes que presenten alteraciones de la conducción o el ritmo cardíaco, o condiciones subyacentes de riesgo para la aparición de estas patologías. No debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que presenten efectos similares a nivel cardiovascular (prolonguen el intervalo qt del electrocardiograma como fluconazol, claritromicina o amiodarona) o que reduzcan su metabolismo (inhibidores potentes del citocromo cyp3a4 como ketoconazol, eritromicina, entre otros). Por lo general el medicamento no debe ser utilizado por más de una semana. el riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita cardíaca puede ser mayor en pacientes que toman dosis diarias superiores a 30 mg, y en pacientes mayores de 60 años de edad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance a la solicitud con radicado No. 20181174793, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión Enero 24, 2018
- Información para Prescribir Versión Enero 24, 2018

Nueva dosificación

Los pacientes deben intentar tomar cada dosis en el momento programado. Si se salta una dosis programada, esta dosis perdida debe omitirse y hay que continuar con la pauta posológica habitual. No se debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Se recomienda administrar HARMETONE® por vía oral 15-30 minutos antes de las comidas. Si se administra después de las comidas, la absorción del fármaco se retrasa un poco.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad y con un peso ≥ 35 kg, y niños < 12 años de edad con un peso ≥ 35 kg

La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva para la situación individual (generalmente 30 mg/día) y la dosis diaria máxima es de 30 mg.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Si las náuseas y los vómitos persisten por más de una semana, los pacientes deben consultar al médico. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada.

Tabletas

Una tableta de 10 mg hasta 3 al día, con una dosis máxima de 30 mg al día.

Suspensión oral

10 mL (de 1 mg/ml de suspensión oral) hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mL al día.

Adultos y adolescentes (≥ 12 años de edad) con un peso < 35 kg

La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva. La dosis total diaria depende del peso corporal.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada. Las tabletas no son adecuadas para el uso en adultos y adolescentes con un peso menor de 35 kg.

Suspensión oral

La dosis es de 0.25 mg/kg. Esta dosis se debe administrar hasta tres veces al día con una dosis máxima de 0.75 mg/kg al día.

Infantes y niños < 12 años de edad y con peso < 35 kg

No se ha establecido la eficacia de HARMETONE® en infantes y niños < 12 años de edad y con un peso < 35 kg (ver sección Estudios clínicos).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión Enero 24, 2018**
- **Información para Prescribir Versión Enero 24, 2018**

Nueva dosificación

Los pacientes deben intentar tomar cada dosis en el momento programado. Si se salta una dosis programada, esta dosis perdida debe omitirse y hay que continuar con la pauta posológica habitual. No se debe duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

Se recomienda administrar HARMETONE® por vía oral 15-30 minutos antes de las comidas. Si se administra después de las comidas, la absorción del fármaco se retrasa un poco.

Adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad y con un peso ≥ 35 kg, y niños < 12 años de edad con un peso ≥ 35 kg

La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva para la situación individual (generalmente 30 mg/día) y la dosis diaria máxima es de 30 mg.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Si las náuseas y los vómitos persisten por más de una semana, los pacientes deben consultar al médico. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada.

Tabletas

Una tableta de 10 mg hasta 3 al día, con una dosis máxima de 30 mg al día.

Suspensión oral

10 mL (de 1 mg/ml de suspensión oral) hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mL al día.

Adultos y adolescentes (≥ 12 años de edad) con un peso < 35 kg

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La dosis de HARMETONE® debe ser la menor dosis efectiva. La dosis total diaria depende del peso corporal.

Usualmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder una semana para el tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos. Para otras indicaciones, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas. Si el tratamiento excede las cuatro semanas, los pacientes deben ser reevaluados y la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada. Las tabletas no son adecuadas para el uso en adultos y adolescentes con un peso menor de 35 kg.

Suspensión oral

La dosis es de 0.25 mg/kg. Esta dosis se debe administrar hasta tres veces al día con una dosis máxima de 0.75 mg/kg al día.

Infantes y niños < 12 años de edad y con peso < 35 kg

No se ha establecido la eficacia de HARMETONE® en infantes y niños < 12 años de edad y con un peso < 35 kg.

3.1.9.19. MEKINIST® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS MEKINIST® 0,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20097086 / 20104456
Radicado : 20191006824 / 20191006825
Fecha : 16/01/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de Trametinib Dimetilsulfóxido

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación braf v600.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor braf, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib

Cuando mekinist se utilice en combinación con tafinlar es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la fevi/disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que mekinist disminuye la fevi. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la fevi en pacientes tratados con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3.

Deficiencia visual

En pacientes tratados con mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión venosa retiniana (ovr). En los ensayos clínicos con mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la tabla 2 para la subcategoría "intolerable". En los pacientes que sufran ovr se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60 % de los pacientes que recibían mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (tvp) / embolia pulmonar (ep)

Se pueden dar casos de tvp y ep cuando se administra mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre

se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 2 mg de mekinist una vez al día y una dosis de 150 mg de tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda.

Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib en el apartado posología y administración.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

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
- Información para Prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0950-s de fecha de distribución 12 de noviembre de 2018
- Declaración sucinta NSS Ref. No.: 2018-PSB/GLC-0950-s de fecha de distribución 12 de noviembre de 2018

Nueva dosificación

Posología y Administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento (véanse las Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día, ya sea en monoterapia o en combinación con Tafinlar.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $> 10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración de Mekinist oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Nuevas precauciones o advertencias

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable» (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre (pirexia)

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Ajustes de la dosis).

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal, como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal. En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Tafenlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafenlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafenlar administrado por vía oral dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafenlar fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafenlar, respectivamente. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafenlar; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N = 350).

Tabla 3: Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafenlar

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
------------------	-------------------------

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre (pirexia)	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados N = 559
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato- aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.		

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Mekinist con Tafenlar en el melanoma irresecable o metastásico (véase también el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4: Tratamiento adyuvante del melanoma - reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435	Placebo N = 432	Categ oría de frecue ncia (grupo
------------------------	--	------------------------	---

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Tod os los grad os %	Gra do 3 o 4 %	Tod os los grad os %	Gra do 3 o 4 %	de tratami ento combi nado, todos los grados)
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecue nte
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecue nte
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecue nte
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecue nte
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecue nte
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecue nte
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecue nte
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
					nte
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
renal)					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fiebre (pirexia) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina- aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato- aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». ²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». ³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». ⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo». ⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». ⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». ⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos. ⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». ⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva». ¹⁰⁾ «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». ¹¹⁾ «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».					

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinació n con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grupo de tratami ento combi nado, todos los grados)
	Tod os los grad os	Gra do 3 o 4 %	Tod os los grad os	Gra do 3 o 4 %	
	%		%		
12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xeroderma».					
13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado».					
14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».					
15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».					
16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».					
17) «Fiebre (pirexia)» también incluye «hiperpirexia».					
18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».					
19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».					
20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».					
21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».					
NN: no notificado.					

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Información para Prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0950-s de fecha de distribución 12 de noviembre de 2018**
- **Declaración sucinta NSS Ref. No.: 2018-PSB/GLC-0950-s de fecha de distribución 12 de noviembre de 2018**

Nueva dosificación

Posología y Administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustes de la dosis

Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento (véanse las Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día, ya sea en monoterapia o en combinación con Tafinlar.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	tratamiento.
--	--------------

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $> 10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist. No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración de Mekinist oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Nuevas precauciones o advertencias

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre (pirexia)

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal, como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Tafenlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafenlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafenlar administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafenlar fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar, respectivamente. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafinlar; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N = 350).

Tabla 3: Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafinlar

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre (pirexia)	Muy frecuente	Muy frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinado s N = 559
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina- aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato- aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ Los casos de fotosensibilización también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.		

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Mekinist con Tafinlar en el melanoma irresecable o metastásico.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica.

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4: Tratamiento adyuvante del melanoma - reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	
	%		%		
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecue nte
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecue nte
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecue nte
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecue nte
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecue nte
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Coriorretinopatí a ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Desprendimient o de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecu ente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	
					frecue nte
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecue nte
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecue nte
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecue nte
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecue nte
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecue nte
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecue nte
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecue nte
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecue

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	
					nte
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecue nte
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecue nte
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecue nte
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecue nte
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecu ente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecue nte
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecue nte
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecue nte
Espasmos	11	NN	4	NN	Muy

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	
musculares ¹⁶⁾					frecue nte
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrec uente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrec uente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fiebre (pirexia) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecue nte
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecue nte
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecue nte
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecue nte
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecue nte
Exploraciones complementarias					
Alanina- aminotransfera	17	4	2	<1	Muy frecue

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos %	Gra do 3 o 4 %	
sa elevada ²⁰⁾					nte
Aspartato- aminotransfera sa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecue nte
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecu ente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecu ente
¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». ²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». ³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». ⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo». ⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». ⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». ⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos. ⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». ⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva».					

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categ oría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	
	%		%		
10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». 11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa». 12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xeroderma». 13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado». 14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital». 15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético». 16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética». 17) «Fiebre (pirexia)» también incluye «hiperpirexia». 18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general». 19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica». 20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas»,					

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones adversas	Mekinist en combinaci ón con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecue ncia (grup o de tratam iento combi nado, todos los grado s)
	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	Tod os los gra dos	Gra do 3 o 4 %	
	%		%		
«prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». 21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

3.1.9.20. GEMCITABINA®

Expediente : 20017458

Radicado: 20191017914

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 en Cáncer de vejiga y según conteo de línea celular, la cual esta armonizada con las agencias de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Posología:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m², administrada por infusión de 30-minutos. La dosis debe ser administrada en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino se administra en la dosis recomendada de 70 mg/m² en el día 1 después de la gemcitabina o en el día 2 de cada ciclo de 28-días. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un mismo ciclo puede ser aplicada con base en el grado de toxicidad presentado por el paciente.

Monitoreo de toxicidad y de modificación de dosis debido a la toxicidad

Modificación de dosis debido a toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos y chequeos de las funciones hepática y renal para detectar la toxicidad no hematológica. La reducción de dosis con cada ciclo o dentro de un mismo ciclo puede ser aplicada con base en el grado de toxicidad que presente el paciente. En general, para la toxicidad severa (Grado 3 o 4) no hematológica, excepto náusea/vómito, la terapia con gemcitabina debe ser suspendida o disminuida dependiendo del concepto del médico del paciente. Las dosis se deben suspender hasta que la toxicidad haya sido resuelta en la opinión del médico

Para los ajustes de dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en una terapia combinada, por favor consultar el correspondiente Resumen de Características del Producto.

Modificación de dosis debido a la toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado antes de cada dosis para determinar los conteos de plaquetas y granulocitos.

Los pacientes deberán tener un conteo absoluto de granulocitos de por lo menos 1,500 (x 10⁶/l) y plaquetas de 100,000 (x 10⁶/l) antes del inicio de cada ciclo.

Dentro de un mismo ciclo

Las modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un mismo ciclo deben realizarse de acuerdo con las tablas a continuación:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC (cáncer de pulmón no microcítico) y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino

Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Conteo de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de Gemcitabina Ebewe (%)
> 1,000 y	> 100,000	100
500–1,000 o	50,000–100,000	75
< 500 o	< 50,000	Omitir dosis *

*El tratamiento omitido no se debe retomar dentro de un mismo ciclo hasta que el conteo absoluto de granulocitos alcance por lo menos 500 ($\times 10^6/l$) y el conteo de plaquetas alcance 50,000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un mismo ciclo para cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel

Conteo absol. de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Conteo de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de Gemcitabina Ebewe (%)
$\geq 1,200$ y	>75,000	100
1,000– <1,200 o	50,000–75,000	75
700– <1,000 y	$\geq 50,000$	50
< 700 o	<50,000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se debe retomar dentro de un mismo ciclo. El tratamiento debe empezar en el día 1 del ciclo siguiente cuando el conteo absoluto de granulocitos alcance por lo menos 1,500 ($\times 10^6/l$) y el conteo de plaquetas alcance 100,000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un mismo ciclo para cáncer de ovario, administrado en combinación con carboplatino

Conteo ausol. de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Conteo de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de Gemcitabina Ebewe (%)
> 1,500 y	$\geq 100,000$	100
1000–1,500 o	75,000–100,000	50
< 1000 o	< 75,000	Omitir dosis*

Se observó un aumento significativo de la exposición al fármaco cuando se administró

VIREAD a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En consecuencia, el intervalo de administración de VIREAD se debe ajustar en los pacientes con una

* El tratamiento omitido no se debe retomar dentro de un mismo ciclo. El tratamiento debe empezar en el día 1 del ciclo siguiente cuando el conteo absoluto de granulocitos alcance por lo menos 1,500 ($\times 10^6/l$) y el conteo de plaquetas alcance 100,000 ($\times 10^6/l$).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un mismo ciclo para cáncer de ovario, administrado en combinación con carboplatino

Conteo ausol. de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Conteo de plaquetas ($\times 10^9/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de Gemcitabina Ebewe (%)
$> 1,500$ y	$\geq 100,000$	100
$1000-1,500$ o	$75,000-100,000$	50
< 1000 o	$< 75,000$	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se debe retomar dentro de un mismo ciclo. El tratamiento debe empezar en el día 1 del ciclo siguiente cuando el conteo absoluto de granulocitos alcance por lo menos 1,500 ($\times 10^6/l$) y el conteo de plaquetas alcance 100,000 ($\times 10^6/l$).

Las modificaciones debidas a toxicidad hematológica en ciclos subsecuentes, para todas las indicaciones

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis de inicio del ciclo original en el caso de las toxicidades hematológicas a continuación:

- Conteo absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ por más de 5 días
- Conteo absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ por más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25,000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad

Método de administración

Gemcitabina Ebewe es bien tolerada durante la infusión y puede ser administrado ambulatoriamente. Si se presenta extravasación, generalmente la infusión debe ser suspendida inmediatamente e iniciada de nuevo en otro vaso sanguíneo.

El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente tras la administración.

Para las instrucciones de reconstitución, por favor ver la sección 6.6

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal o hepático

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gemcitabina debe ser usado con cautela en pacientes con deterioro hepático o renal ya que la información disponible de los estudios clínicos no es suficiente para permitir una recomendación clara de dosis para esas poblaciones de pacientes.

3.1.9.21. VIREAD®

Expediente : 20009818

Radicado: 20181259565

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 en los pacientes con deterioro de la función renal para el producto de la referencia, la cual consideramos esta armonizado con las agencias de referencia. Health Canadá y TGA Australia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal en adultos:

Se observó un aumento significativo de la exposición al fármaco cuando se administró

VIREAD a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En consecuencia, el intervalo de administración de VIREAD se debe ajustar en los pacientes con una eliminación de creatinina inicial inferior a 50 mL/min, según las recomendaciones de la tabla 1. Estas recomendaciones del intervalo de administración se basan en modelos de datos farmacocinéticos con dosis única en pacientes no infectados con el VIH y no infectados con el VHB, con diversos grados de insuficiencia renal, incluso con nefropatía terminal que requiera hemodiálisis. La eficacia y la seguridad de estas recomendaciones de ajuste de los intervalos de administración no se analizaron clínicamente en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave; por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben controlar estrictamente en estos pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina de 50 a 80 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal leve, se debe realizar un control sistemático de la eliminación de creatinina estimada, el nivel de fósforo sérico, la glucosuria y la proteinuria

Tabla 1 Ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la depuración de creatinina

	Depuración de creatinina (mL/min) ^a			Pacientes sometidos a hemodiálisis
	≥50	30–49	10–29	
Intervalo recomendado de administración de 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis ^b

a. Se calcula con un peso corporal ideal (delgado).

b. Generalmente, una vez por semana cuando se consideran tres sesiones semanales de hemodiálisis de aproximadamente 4 horas de duración. VIREAD se debe administrar después de finalizar la diálisis.

La farmacocinética del tenofovir no se ha analizado en pacientes no sometidos a hemodiálisis con una eliminación de creatinina inferior a 10 mL/min; por lo tanto, no se dispone de una recomendación sobre el intervalo de administración en estos pacientes.

No se dispone de datos que permitan recomendar una dosis para pacientes pediátricos a partir de los 12 años con insuficiencia renal.

Debido a que Tenofovir se elimina principalmente por el riñón, y la seguridad renal de tenofovir sólo se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes adultos con Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min). Se solicita concepto a la Sala Especializada de Medicamentos, para dar concepto de esta posología, teniendo en cuenta que se encuentra aprobada en agencias de referencia ya mencionadas

3.1.9.22. EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL

Expediente : 24335

Radicado : 2017026881 / 2017107804 / 20181192791

Fecha : 20/09/2018

Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoína o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018034768 con el fin de revocarla en el sentido de:

- Eliminar el nuevo texto de contraindicaciones y posología actualizado por el INVIMA teniendo en cuenta que dentro del trámite 201706881 no solicito a su despacho la actualización de la información de contraindicaciones ni posología; que el interesado dentro de la respuesta al Auto No. 2017107804 presento justificación para la no inclusión de la nueva información relacionada a la dosis de inicio para la indicación de estado epiléptico.
- Eliminar la inclusión de la posología para pacientes con arritmia, por cuanto esta no procedente teniendo en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra indicado para esta patología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica que las indicaciones para el principio activo fenitoína son las establecidas en el Acta No. 23 de 2015 SEMPB,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.16.1. La Sala considera que la fenitoína es un medicamento alternativo para el tratamiento de ciertos tipos de arritmias ventriculares como las asociadas con la intoxicación digitalica y otras en las cuales no hay respuesta a los antiarrítmicos convencionales o a la cardioversión. Si se desea proponer retirar la indicación como antiarrítmico, se debe allegar información científica que lo justifique.

Así mismo, la Sala informa que las contraindicaciones son las que se encuentran establecidas en Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5.

Adicionalmente, la Sala corrige los conceptos del Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.10 y del Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.5., en el sentido de corregir el texto correspondiente a dosificación de Fenitoína Solución Inyectable en adultos con Status epilépticos y crisis tónico-clónicas, quedando así:

Dosificación:

Fenitoína Solución Inyectable: La vía de administración de Fenitoína solución inyectable es intravenosa.

- Status epilépticos y crisis tónico-clónicas:

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del status epiléptico, ya que el alcance de concentraciones picos podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizado, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. GLYXAMBI® 10 MG/ 5 MG GLYXAMBI® 25 MG/ 5 MG

Expediente : 20126285 / 20108712
Radicado : 20191030510 / 20191030514
Fecha : 20/02/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Empagliflozina / 5 mg de Linagliptina
Cada tableta contiene 25 mg de Empagliflozina / 5 mg de Linagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Glyxambi® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren empagliflozina y linagliptina y que no han respondido a metformina. Acta 18 de 2016 numeral 3.1.4.1

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la empagliflozina o a la linagliptina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Glyxambi® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis diabética:

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (cad), una enfermedad seria y mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluso casos de muerte. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de cetoacidosis diabética debe tenerse en cuenta en caso de síntomas no específicos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Ante la sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el tratamiento con glyxambi®, evaluar al paciente e iniciar tratamiento de inmediato.

Entre los pacientes con un mayor riesgo de presentar cetoacidosis al tomar glyxambi® se encuentran aquellos cuya dieta es muy baja en carbohidratos (dado que la combinación podría aumentar más la producción de cuerpos cetónicos), aquellos que presentan una enfermedad aguda, trastornos del páncreas indicadores de deficiencia de insulina (p. Ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluso falla de la bomba de insulina), alcoholismo, deshidratación grave y quienes ya tienen antecedentes de cetoacidosis. Debe tenerse precaución al usar glyxambi® en esos pacientes, al igual que al reducir la dosis de insulina. En el caso de los pacientes que reciben tratamiento con glyxambi® se debe considerar el monitoreo de la presencia de cetoacidosis y la interrupción temporal del tratamiento con glyxambi® en las situaciones clínicas que suelen predisponer a la cetoacidosis (p. Ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o a una cirugía).

Hipoglucemia:

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la hipoglucemia (por ej. Metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se recomienda precaución cuando glyxambi® se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han habido informes poscomercialización de cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de glyxambi®.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

El uso de glyxambi® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de $\text{tfge} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Monitoreo de la función renal:

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con glyxambi® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la sGLT-2 , la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con glyxambi® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

La frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. El evento de infección de las vías urinarias complicada (p. Ej., pielonefritis o urosepsis) se produjo con una

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con glyxambi® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, glyxambi® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con glyxambi® en esta población. Acta 18 de 2016 numeral 3.1.4.1

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 vía de administración
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018SEP24_V13
- Información para Prescribir Versión V_13 de enero 2018

Nueva vía de administración

Posología y Administración

La dosis inicial recomendada es GLYXAMBI® 10 mg/5 mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de GLYXAMBI® 10 mg/5 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a GLYXAMBI® 25 mg/5 mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. GLYXAMBI® puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día. [2]

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con valores de TFG_e (Tasa de Filtración Glomerular estimada) <30 ml/min/1,73 m². [3-6] (Ver Advertencias y precauciones especiales).

No se requiere ningún ajuste de dosis para los pacientes con TFG_e ≥30 ml/min/1,73 m². [4-6]

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. [7, 8]

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población (ver Advertencias y precauciones especiales).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de GLYXAMBI® en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No se recomienda el uso de GLYXAMBI® en pacientes menores de 18 años.

Tratamiento combinado

Cuando GLYXAMBI® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (Ver secciones Interacciones y Reacciones adversas) [9, 10]

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo día.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones Especiales

GLYXAMBI® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.
Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, ingesta de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Entre los pacientes con un mayor riesgo de presentar cetoacidosis al tomar GLYXAMBI® se encuentran aquellos cuya dieta es muy baja en carbohidratos (dado que la combinación podría aumentar más la producción de cuerpos cetónicos), aquellos que presentan una enfermedad aguda, trastornos del páncreas indicadores de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluso falla de la bomba de insulina), alcoholismo, deshidratación grave y quienes tienen antecedentes de cetoacidosis. [11]

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con GLYXAMBI que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de GLYXAMBI se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica. [12]

Hipoglucemia

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipoglucemia (por ej. metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo (ver Reacciones adversas).

Se recomienda precaución cuando GLYXAMBI® se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe interrumpirse la administración de GLYXAMBI®.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con GLYXAMBI® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los ensayos agrupados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 y 24 semanas de duración, la frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. Se han informado casos durante la poscomercialización de complicaciones en infecciones de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. [13] Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® en los pacientes con complicaciones en infecciones de las vías urinarias.

Penfigoide ampolloso

Se ha observado penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con GLYXAMBI® debe interrumpirse. [14]

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, GLYXAMBI® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de GLYXAMBI®, de los cuales 1005 fueron tratados con GLYXAMBI®. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un período máximo de 24 o 52 semanas. [1, 31].

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas) [32].

En general, el perfil de seguridad de GLYXAMBI® fue similar a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina) [33].

Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1 listadas por clasificación por sistema y órgano están basadas en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con GLYXAMBI® y en la vigilancia posterior a su comercialización. [14, 32, 34-39] No se identificaron reacciones adversas adicionales con GLYXAMBI® en comparación con los componentes individuales.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Empagliflozina y linagliptina	
Clasificación por sistema y órgano	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1,2} (incluidas la pielonefritis y la urosepsis) ² [13] Fascitis necrotizante del periné (gangrena de Fournier) [12] Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³ Angioedema ^{4,5} Urticaria ^{4,5}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ² Cetoacidosis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^{4,5} Prurito ¹ Penfigoide ampolloso ^{4,a}
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³ Ulceración bucal ⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed ¹
Parámetros de laboratorio	Disminución de la tasa de filtración glomerular ^{1,2} Aumento de la creatinina en sangre ^{1,2} Aumento de la lipasa ^{3,6} Aumento del hematocrito ^{1,7} Aumento de los lípidos en suero ^{1,7}

¹ Derivado de la experiencia en relación con la empagliflozina.

² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

³ Derivado de la experiencia en relación con la linagliptina.

⁴ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la linagliptina.

⁵ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la empagliflozina.

⁶ Sobre la base de las elevaciones de lipasa >3 veces el límite normal superior observado en los ensayos clínicos.

⁷ Ver la sección Estudios clínicos para obtener información adicional.

^a En el estudio CARMELINA (ver la sección Estudios Clínicos), se informó penfigoide ampolloso en el 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

En estudios clínicos combinados de GLYXAMBI® en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%; para conocer los eventos clínicos confirmados por estudio ver la Tabla 2), [1, 31].

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un paciente al que se le administraba GLYXAMBI® experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo o con placebo, y ninguno requirió asistencia.

Tabla 2 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg

	Estudio 1275.1 (Agregado a metformina)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagli 5 m
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagli 5 m
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	Estudio 1275.9 (Agregado a metformina + linagliptina 5 mg)				
	Empagliflozina 10 mg		Empagliflozina 25 mg	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	112 (100,0)		110 (100,0)	110 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)		3 (2,7)	1 (0,9)	
	Estudio 1275.10 (Agregado a metformina + empagliflozina)				
	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg		
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia [40], como tratamiento agregado a un régimen de metformina [10] y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina [41]. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de metformina más una sulfonilurea [10], y como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia [40], como tratamiento agregado a un régimen de metformina +/- sulfonilurea [10] y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina [41].

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea [9].

Hipoglucemia con linagliptina

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo).

Los eventos de hipoglucemia en los estudios comparativos con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9) en intensidad. [42]

Infección de las vías urinarias

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 8,8%) fue similar a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina. [1, 33]

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino. [32]

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 3,5%) fue similar a la informada en los estudios clínicos con empagliflozina. [1, 33]

En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en pacientes de sexo femenino, diferencia esta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave. [32]

Aumento de la micción

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,8%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina. [1, 33]

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue similar entre el placebo y la empagliflozina (<1%). [32]

Depleción de volumen

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,5%) fue similar a las reportadas en estudios clínicos con empagliflozina. [1, 33]

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años o más. En los pacientes de ≥ 75 años, la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%). [32]

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de pacientes con aumento de la creatinina en sangre (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0%) y disminución de la tasa de filtración glomerular (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,6%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos con empagliflozina, la frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 76 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73 m²). Estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco. [43]

Nuevas interacciones

Interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados. [28]

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con GLYXAMBI® y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de resultados obtenidos de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos (ver sección Propiedades farmacológicas), con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con GLYXAMBI® (ver secciones Posología y administración, Advertencias y precauciones especiales y Reacciones adversas).

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los del asa y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección Advertencias y precauciones especiales). [29]

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico. [30]

Inhibidores e inductores de la UGT

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente



relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina (ver sección Propiedades farmacológicas).

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-gp) o de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas). La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, no ha sido estudiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva vía de administración

Posología y Administración

La dosis inicial recomendada es GLYXAMBI® 10 mg/5 mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de GLYXAMBI® 10 mg/5 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a GLYXAMBI® 25 mg/5 mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. GLYXAMBI® puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día.

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con valores de TFGe (Tasa de Filtración Glomerular estimada) <60 ml/min/1,73 m².

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de GLYXAMBI® en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No se recomienda el uso de GLYXAMBI® en pacientes menores de 18 años.

Tratamiento combinado

Cuando GLYXAMBI® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo día.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales

GLYXAMBI® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1. Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, ingesta de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Entre los pacientes con un mayor riesgo de presentar cetoacidosis al tomar GLYXAMBI® se encuentran aquellos cuya dieta es muy baja en carbohidratos (dado que la combinación podría aumentar más la producción de cuerpos cetónicos), aquellos que presentan una enfermedad aguda, trastornos del páncreas indicadores de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluso falla de la bomba de insulina), alcoholismo, deshidratación grave y quienes tienen antecedentes de cetoacidosis. [11]

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con GLYXAMBI que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de GLYXAMBI se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Hipoglucemia

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la hipoglucemia (por ej. metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se recomienda precaución cuando GLYXAMBI® se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe interrumpirse la administración de GLYXAMBI®.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con GLYXAMBI® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los ensayos agrupados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 y 24 semanas de duración, la frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. Se han informado casos durante la poscomercialización de complicaciones en infecciones de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® en los pacientes con complicaciones en infecciones de las vías urinarias.

Penfigoide ampolloso

Se ha observado penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con GLYXAMBI® debe interrumpirse.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, GLYXAMBI® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de GLYXAMBI®, de los cuales 1005 fueron tratados con GLYXAMBI®. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un período máximo de 24 o 52 semanas.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias.

En general, el perfil de seguridad de GLYXAMBI® fue similar a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina).

Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1 listadas por clasificación por sistema y órgano están basadas en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con GLYXAMBI® y en la vigilancia posterior a su



comercialización. No se identificaron reacciones adversas adicionales con GLYXAMBI® en comparación con los componentes individuales.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

	<u>Empagliflozina y linagliptina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1,2} (incluidas la pielonefritis y la urosepsis) ⁵ [13] Fascitis necrotizante del periné (gangrena de Fournier) [12] Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³ Angioedema ^{4,5} Urticaria ^{4,5}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ² Cetoacidosis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^{4,5} Prurito ¹ Penfigoide ampoloso ^{4,a}
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³ Ulceración bucal ⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed ¹
Parámetros de laboratorio	<u>Disminución de la tasa de filtración glomerular^{1,2}</u> <u>Aumento de la creatinina en sangre^{1,2}</u> <u>Aumento de la lipasa^{3,6}</u> <u>Aumento del hematocrito^{1,7}</u> <u>Aumento de los lípidos en suero^{1,7}</u>
¹ Derivado de la experiencia en relación con la empagliflozina. ² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. ³ Derivado de la experiencia en relación con la linagliptina. ⁴ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la linagliptina. ⁵ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la empagliflozina. ⁶ Sobre la base de las elevaciones de lipasa >3 veces el límite normal superior observado en los ensayos clínicos. ⁷ Ver la sección Estudios clínicos para obtener información adicional. ^a En el estudio CARMELINA (ver la sección Estudios Clínicos), se informó penfigoide ampoloso en el 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.	

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoglucemia

En estudios clínicos combinados de GLYXAMBI® en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%; para conocer los eventos clínicos confirmados por estudio ver la Tabla 2).

Un paciente al que se le administraba GLYXAMBI® experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo o con placebo, y ninguno requirió asistencia.

Tabla 2 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg

	Estudio 1275.1 (Agregado a metformina)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagli 5 m
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagli 5 m
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	Estudio 1275.9 (Agregado a metformina + linagliptina 5 mg)				
	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo		
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	112 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)		
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)		
	Estudio 1275.10 (Agregado a metformina + empagliflozina)				
	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg		
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia [40], como tratamiento agregado a un régimen de metformina [10] y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina [41]. La

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de metformina más una sulfonilurea [10], y como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia [40], como tratamiento agregado a un régimen de metformina +/- sulfonilurea [10] y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina [41].

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia con linagliptina

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo).

Los eventos de hipoglucemia en los estudios comparativos con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9) en intensidad.

Infección de las vías urinarias

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 8,8%) fue similar a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 3,5%) fue similar a la informada en los estudios clínicos con empagliflozina. [1, 33]

En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en pacientes de sexo femenino, diferencia esta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,8%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue similar entre el placebo y la empagliflozina (<1%).



Depleción de volumen

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,5%) fue similar a las reportadas en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años o más. En los pacientes de ≥ 75 años, la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de pacientes con aumento de la creatinina en sangre (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0%) y disminución de la tasa de filtración glomerular (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,6%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos con empagliflozina, la frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 76 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel

Acta No. 14 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg $-1,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, empagliflozina 25 mg $-1,37 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco.

Nuevas interacciones

Interacciones

No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con GLYXAMBI® y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de resultados obtenidos de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos, con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con GLYXAMBI®.

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los del asa y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Inhibidores e inductores de la UGT

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina.

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-gp) o de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo. La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, no ha sido estudiada.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir se deben ajustar al presente concepto.

3.1.10.2. BORTEZOMIB 3.5 MG SANDOZ

Expediente : 20055160
Radicado : 20181190583 / 20181246818
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 10 mL contiene 3.5 mg de Bortezomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013106, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de vía de administración
- Inserto Versión septiembre / 2018

Nueva vía de administración
Intravenosa (IV) y Subcutánea (SC)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las vías de administración para el producto de la referencia con las siguientes:

Vías de administración:

Intravenosa (IV) y Subcutánea (SC)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. ANIME® 100

Expediente : 20103347
Radicado : 20191028920
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Avanafil

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de infarto agudo del miocardio, angina inestable o angina estable secundaria a actividad sexual, insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la new york heart association (nyha por sus siglas en inglés), arritmias no controladas, hipotensión o hipertensión arteriales no controladas. Avanafil no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de avanafil no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática o con trastornos de la coagulación.

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 condición de venta
- Inserto Versión LME86214R1

Nueva condición de venta
Venta libre

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no cumple con los requisitos para ser de condición de venta libre.

3.1.11.2 DOLEX DURA +

Expediente : 19977884
Radicado : 20181071326 / 20181251359
Fecha : 07/12/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 458.85 mg de Acetaminofen (capa de liberación prolongada) + 206.15 mg de Acetaminofen (capa de liberación inmediata)

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén. la dosis máxima al día no puede exceder 4 g. Precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. Nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso (acta no. 69 de 13 de diciembre de 2012 numeral 3.4.26.)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 20181071326, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia teniendo en cuenta que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.3, en el sentido de indicar que el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1, no aplica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a las formas farmacéuticas inyectables y uso hospitalario. Sin embargo, en casos excepcionales, se pueden utilizar dosis superiores bajo criterio y prescripción médica.

- Modificación de condición de venta

Nueva condición de venta

Venta con fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera el concepto del Acta N. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.6.1., por cuanto sobrepasa los límites máximos por toma y dosis diaria total conceptuada por la Sala.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. CERLIPONASA ALFA 30 mg/1mL

Radicado: 20191009475/20191100511

Fecha: 21/01/2019, 28/05/2019

Interesado: Biomarin Colombia Ltda.

El interesado presenta respuesta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre los requerimientos publicados en el acta 06 de 2019 de la Sala Especializada de Medicamentos para el estudio de la inclusión del medicamento Cerliponasa alfa 150 mg/5mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando:

El medicamento cerliponasa cuenta con evaluación farmacológica aprobada: “está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente” como figura en el numeral 3.2.1.3 del acta 16 de 2018 de la SEMNNIMB

El principio activo Cerliponasa alfa se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, Norma farmacológica: 8.2.7.0.N210 únicamente para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

Se ha verificado que actualmente no existen alternativas disponibles para la indicación autorizada en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en la indicación autorizada

CERLIPONASA ALFA 30 mg/1mL

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en

- La circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente
- Programa nacional de Farmacovigilancia Resolución 1403 de 2007
- Decreto 843 de 2016 sobre reporte inmediato de la no comercialización del medicamento. Cuentan con el modulo traza de Invima a un clic como lo estipula la Circular 1000_007_19. Acceden por la siguiente ruta www.invima.gov.co > consultas y servicios en línea > Invima a un clic

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.2. CLORMETINA crema 160 µg/G

Radicado: 20191106465

Fecha: 06/06/2019

Interesado: Recordati Rade Diseases Colombia, Xavier Rueda Cadena,
Santiago Andres Ariza

Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del medicamento Clormetina crema 160 µg/G en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por los interesados, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. A la fecha no ha sido solicitada la evaluación farmacológica del medicamento Clormetina crema 160 µg/G por interesados en la comercialización y distribución en el país.
2. La Evaluación farmacológica es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNIMB de la Comisión Revisora del Invima, donde se analiza la evidencia científica presentada que debe demostrar la eficacia y seguridad del medicamento. En el caso de medicamentos de síntesis, incluye estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos.

La evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Restricciones especiales**

Para solicitar la evaluación farmacológica cuentan con la información disponible en la siguiente ruta

www.invima.gov.co > productos vigilados > Medicamentos y Productos Biológicos > Biológicos y de síntesis química > Salas Especializadas Medicamentos de síntesis química y biológicos > Formatos y guías - Salas Especializadas Medicamentos de síntesis química y biológicos .
En el caso de que no se trate del medicamento innovador deben presentar los estudios que demuestren la bioequivalencia

3. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

- **El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**
- **En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.**
- **En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que para la inclusión del medicamento de la referencia se requiere que se radique en el Invima, el trámite de la evaluación farmacológica de la Clormetina crema 160 µg/G, incluyendo la solicitud de inclusión tanto en normas farmacológicas como en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles con los soportes pertinentes de cada solicitud, de acuerdo a la norma vigente.

3.1.12.3. ACIDO GADOTERICO Solución inyectable x 279,3 mg

Radicado: 20191102307
Fecha: 30/05/2019
Interesado: Advance Scientific de Colombia SAS

Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del medicamento Acido Gadoterico solución inyectable x 279,3 mg en el listado de medicamentos vitales no disponibles por presunta alerta de desabastecimiento y registros sanitarios en traite de renovación.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

- Con relación a la vigencia de los Registros Sanitarios de Medicamentos, en trámite de renovación, el Invima ha precisado:

1- Que es necesario tener en cuenta que los medicamentos con Registros Sanitarios cuyo trámite de renovación se haya presentado dentro del plazo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



previsto en el Decreto 677 de 1995, esto es, tres (3) meses antes a la fecha de su vencimiento, serán relacionados en el aplicativo de consulta como ***“En trámite renovación”***.

2- Que de conformidad con los términos del Artículo 35 del Decreto Ley 019 de 2012, la vigencia del correspondiente Registro Sanitario se entenderá prorrogada y el producto podrá seguir siendo fabricado, importado y comercializado hasta tanto se produzca la decisión de fondo por parte de la entidad.

En consecuencia, hasta que el Invima emita el correspondiente acto administrativo de aprobación o negación de la renovación, los medicamentos pueden seguir siendo comercializados.

En lo referente a la alerta de presunto desabastecimiento se requiere que aporten la siguiente información:

4. Soportes de no disponibilidad del medicamento medicamento Acido Gadoterico solución inyectable x 279,3 mg por parte de los titulares
5. Demostrar que se trata de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)
6. Ampliar la información que permita verificar que el medicamento Acido Gadoterico solución inyectable x 279,3 mg no tiene sustitutos en el mercado lo que incluye medicamentos con misma indicación.

3.1.12.4. BROMOCRIPTINA Tabletas x 2,5 mg y 5 mg

Fecha: 10/05//2019

Interesado: Coordinación del Grupo de apoyo las Salas especializadas

El interesado informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora de la disminución de la disponibilidad del medicamento Bromocriptina

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabletas x 2,5 mg y 5 mg por lo tanto recomienda incluirlo en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

1. El medicamento Bromocriptina tabletas x 2,5 mg y 5 mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada para tratamiento de las disfunciones asociadas a hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea con o sin galactorrea. Coadyudante en el tratamiento del parkinsonismo y acromegalia, mastalgia aislada asociada a un síndrome premestrua l o alteraciones nodulares o quísticas benignas.
2. El principio activo: Bromocriptina tabletas x 2,5 mg y 5 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas: 19.13.0.0.N10 y 9.2.3.0.N10

Se ha verificado que actualmente no existe suficiente y oportuna disponibilidad ni otras alternativas terapéuticas en el país en todas las indicaciones aprobadas para este principio activo en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

Bromocriptina tabletas x 2,5 mg y 5 mg.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares –

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. ITRACONAZOL 10 MG/ML SOLUCION ORAL

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.4., en el sentido de indicar que la unificación que aplica para todos los productos con el principio activo Itraconazol en la concentración 10 mg/ml y forma farmacéutica Solución oral es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada.

La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Itraconazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mililitro de solución oral contiene 10 mg de Itraconazol

Forma farmacéutica:

Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al itraconazol o a alguno de los excipientes.

Durante el embarazo (excepto en aquellos casos en que peligre la vida del paciente). Las mujeres en edad fértil que toman itraconazol solución oral deben usar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el periodo menstrual siguiente al final de la terapia con itraconazol.

En pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) o antecedentes de ICC, excepto para el tratamiento de infecciones graves o potencialmente mortales.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La co-administración de un número de sustratos de la enzima CYP3A4 está contraindicada con itraconazol solución oral. Esta administración conjunta con itraconazol provoca un incremento en las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por esta vía, que pueden aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos hasta tal punto que puede ocurrir una situación grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Efectos cardíacos:

En un estudio en voluntarios sanos con itraconazol administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol. No debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen ampliamente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico, y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y se los debería monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de itraconazol.

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de Itraconazol; Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueantes de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Potencial de interacción:

La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco co-administrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no es recomendado o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están enlistados en la sección de interacciones.

Fibrosis Quística:

En pacientes con Fibrosis Quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos con el dosaje de solución oral en estado estacionario usando 2.5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario mayores a 250 ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de sujetos mayores de 16 años, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a itraconazol solución oral, se debería considerar cambiar a una terapia alternativa.

Uso en Pediatría:

Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol Solución Oral en pacientes pediátricos es limitada, no se recomienda su uso a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada:

Dado que los datos clínicos respecto al uso de itraconazol Solución Oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de la Solución Oral en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, indicando la mayor frecuencia de disminución en funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Efectos hepáticos:

Durante el uso de itraconazol, han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte de estos casos, se trató de pacientes con enfermedad hepática pre-existente, tratados por micosis sistémicas, que presentaban condiciones médicas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subyacentes y/o estaban tomando otra medicación hepatotóxica. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática obvios. Algunos de esos casos fueron observados durante el primer mes de tratamiento, y aún en la primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben itraconazol solución oral.

Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con trastornos hepáticos. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con trastornos en la función hepática sean monitoreados cuidadosamente cuando se les administre itraconazol. Se recomienda que se tome en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en un ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en pacientes cirróticos, cuando decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, el tratamiento con itraconazol Solución Oral es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan los riesgos de lesión hepática. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con alteraciones de la función hepática pre-existentes o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

Insuficiencia renal:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando se administra itraconazol solución oral en este grupo de pacientes y puede considerarse ajustar la dosis. El excipiente hidroxipropil- β -ciclodextrina, se elimina por filtración glomerular. Por lo tanto, Itraconazol está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía:

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a itraconazol solución oral, el tratamiento debería interrumpirse.

Hipersensibilidad cruzada:

Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir el medicamento en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Pérdida de la audición:

Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con Itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada. La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Resistencia-cruzada:

En el caso de candidiasis sistémica, si hay sospecha de que las cepas de especies de *Candida* son resistentes al fluconazol, no se puede asumir que estas sean sensibles al itraconazol, por consiguiente se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad:

No se recomienda que itraconazol cápsulas y itraconazol solución oral se utilicen de manera intercambiable. Esto es porque la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco.

Tratamiento de pacientes severamente neutropénicos:

Itraconazol solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no fue investigada en paciente severamente neutropénicos. Debido a las propiedades farmacocinéticas, itraconazol solución oral no se recomienda para la iniciación de tratamiento en pacientes bajo riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

Uso en pacientes con alteración de la motilidad gastrointestinal:

Cuando se trata a pacientes con infecciones fúngicas graves o cuando se administra como profilaxis fúngica a personas con motilidad gastrointestinal

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormal, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y se debe considerar la monitorización terapéutica del fármaco, cuando esté disponible.

Embarazo, Fertilidad y Lactancia:

Embarazo

Itraconazol solución oral no debe ser usado durante el embarazo, excepto en casos con riesgo de vida donde el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto.

El itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales.

Existe información limitada sobre el uso de itraconazol solución oral durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol solución oral durante el primer trimestre de embarazo - principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

Fertilidad

Las mujeres con potencial fértil que toman itraconazol solución oral deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con itraconazol.

Lactancia

Una cantidad muy baja de Itraconazol se excreta por leche humana. Se deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento con itraconazol.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar maquinas. Cuando se conducen vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de reacciones adversas tales como mareos, trastornos visuales y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pérdida de la audición, que pueden ocurrir en algunos casos, se debe tomar en consideración.

Dosificación y Grupo Etario:

Para una óptima absorción, itraconazol solución oral debería administrarse sin las comidas (se les advierte a los pacientes que se abstengan de comer durante por lo menos 1 hora después de la toma).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, se debe enjuagar la cavidad oral con la solución oral (aproximadamente 20 segundos) e ingerirla. No debe enjuagarse después de ingerir.

Tratamiento de candidiasis oral:

200 mg (2 copas dosificadoras, es decir 20 mL) al día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante una semana. Si no hay respuesta después de una semana, se debe continuar el tratamiento por otra semana.

Tratamiento para candidiasis esofágica:

100 mg (una copa dosificadora, es decir, 10 mL) al día, durante un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar durante 2 semanas después de que desaparezcan los síntomas. Se pueden usar dosis de hasta 200 mg (dos copas dosificadoras, es decir, 20 mL) al día, basado en la respuesta clínica del paciente.

Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol:

100 a 200 mg (1-2 copas dosificadoras) dos veces al día durante 2 semanas. Si no hay respuesta después de 2 semanas, se debe continuar el tratamiento por otras dos semanas. La dosis de 400 mg al día no se debe usar por más de 14 días si no hay signos de mejoría.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol solución oral en pacientes pediátricos es limitada. El uso de itraconazol solución oral en pacientes pediátricos no se recomienda a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Pacientes de edad avanzada:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de itraconazol solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe considerar teniendo en cuenta la función hepática, renal, o cardíaca, enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Existe limitada información referente al uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debería tener precaución cuando se administra itraconazol solución oral en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando este medicamento es administrado en este grupo de pacientes y puede considerarse un ajuste en la dosis.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o que modifican la actividad CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética del itraconazol. La coadministración de itraconazol con inductores moderados o potentes de la CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol y del hidroxí-itraconazol a tal grado que puede reducir la eficacia. La coadministración con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 puede incrementar la biodisponibilidad de itraconazol, la cual puede incrementar o prolongar los efectos farmacológicos de itraconazol.

El itraconazol y su principal metabolito, el hidroxí-itraconazol, son inhibidores potentes de la CYP3A4. El itraconazol es un inhibidor de los transportadores glicoproteína P de fármacos y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). El itraconazol puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por la CYP3A4 e inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o la BCRP, lo cual puede incrementar las concentraciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plasmáticas de estos fármacos y/o de su(s) metabolito(s) activo(s) cuando son coadministrados con itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos de estos fármacos. Para algunos fármacos, la coadministración con itraconazol puede disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco o de la fracción activa del fármaco. Esto puede disminuir la eficacia del fármaco.

Después de finalizar el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de la CYP3A4, las concentraciones plasmáticas disminuyen más lentamente. Esto es particularmente importante a considerar cuando se inicia la terapia con fármacos cuyo metabolismo es afectado por el itraconazol.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del itraconazol:

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol a tal grado que la eficacia puede ser reducida. Los ejemplos incluyen:

- Antibacterianos: isoniazida, rifabutina, rifampicina.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antivirales: efavirenz, nevirapina.
- Hierba de San Juan.

Por eso, no es recomendable la administración de potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 con itraconazol. Se recomienda evitar el uso de estos fármacos desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo de reducción potencial de la eficacia del itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que la actividad antimicótica sea monitoreada y la dosis de itraconazol sea incrementada como se considere necesario.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del itraconazol:

Potentes inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar la biodisponibilidad del itraconazol. Los ejemplos incluyen:

- Antibacterianos: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Antivirales:** darunavir con refuerzo de ritonavir, fosamprenavir con refuerzo de ritonavir, indinavir, ritonavir.

Se recomienda que estos fármacos sean utilizados con precaución cuando son administrados de forma concomitante con itraconazol solución oral.

Se recomienda que los pacientes que deben tomar itraconazol de forma concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4 sean monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de efectos farmacológicos mayores o prolongados del itraconazol, para que la dosis de itraconazol sea disminuida como se considere necesario. Cuando corresponda, se recomienda que se realice la medición de las concentraciones plasmáticas del itraconazol.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas por itraconazol:

Itraconazol y su metabolito principal, hidroxí-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 y pueden inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o la BCRP, que puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y/o su metabolito(s) activo cuando estos sean administrados con itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos de estos fármacos. Los fármacos metabolizados por CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT están contraindicados con el itraconazol, debido a que la combinación puede ocasionar taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de taquicardia ventricular polimorfa o “torsade de pointes”, una arritmia potencialmente fatal.

Fármacos que pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas por itraconazol:

La administración concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede disminuir las concentraciones plasmáticas del meloxicam. Se recomienda que el meloxicam sea utilizado con precaución cuando sea administrados de forma concomitante con itraconazol, sus efectos o efectos secundarios pueden ser monitoreados. Se recomienda que la dosificación de meloxicam, si se administra de forma concomitante con itraconazol, sea adaptada si es necesario.

Los fármacos en interacción se clasifican de la siguiente manera:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **‘Contraindicado’:** bajo ninguna circunstancia se debe administrar el fármaco de forma concomitante con itraconazol, y hasta dos semanas después de terminar o suspender el tratamiento con itraconazol.
- **‘No recomendado’:** se recomienda evitar el uso del fármaco durante y hasta 2 semanas después de haber terminado o suspendido el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el potencial aumento de riesgos de efectos secundarios. Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda monitoreo clínico, y según sea necesario ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado. Cuando sea adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas.
- **‘Uso con precaución’:** se recomienda realizar el monitoreo minucioso cuando el fármaco sea administrado de forma concomitante con itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que los pacientes, sean monitoreados estrechamente para encontrar signos o síntomas del incremento o duración de efectos o efectos secundarios del fármaco en interacción, y su dosificación deben ser reducida como se considere necesario. Cuando sea adecuado, se recomienda realizar la medición de las concentraciones plasmáticas.

En la siguiente tabla se listan ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por clase y la indicación relacionada con la coadministración.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos dentro de la clase	Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para información adicional)	Comentario clínico (ver los códigos anteriores para información adicional)
Bloqueadores Alfa		
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	Alfuzosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Silodosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Tamsulosina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina ^c .
Analgésicos		
Alfentanil Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona Sufentanil	Alfentanil AUC (↑↑ a ↑↑↑↑) ^a Buprenorfina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Oxicodona C_{max} ↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el analgésico ^c , puede ser necesario reducir la dosis de alfentanil/buprenorfina/oxicodona/sufentanil.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Incrementa la concentración de sufentanil (grado desconocido) ^{a,b}	
Fentanil	Fentanil IV AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de otras formas de fentanil (grado desconocido) ^{a,b}	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanil ^c .
Levacetilmetadol (levometadil)	Levacetilmetadol C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmetadol, tales como prolongación de QT y TdP.
Metadona	(R)-metadona C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales.
Antiarrítmicos		
Digoxina	Digoxina C _{max} ↑, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas de digoxina, puede ser necesario reducir la dosis de digoxina ^c .
Disopiramida	Incrementa la concentración de disopiramida (↑↑) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias graves incluyendo TdP.
Dofetilida	Dofetilida C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dofenilida, tales como arritmias ventriculares graves incluyendo TdP.
Dronedarona	Dronedarona C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular.
Quinidina	Quinidina C _{max} ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio.
Antibacterianos		
Bedaquilina	Bedaquilina C_{max} ($\leftrightarrow$), AUC ($\uparrow$) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al día ^a	No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina ^c .
Ciprofloxacino Eritromicina	Itraconazol C_{max} $\uparrow$, AUC $\uparrow$	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Claritromicina	Incrementa la concentración de claritromicina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol C_{max} $\uparrow$, AUC $\uparrow$;	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o claritromicina ^c , puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina.
Delamanid Trimetrexato	Incrementa la concentración de delamanid (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de trimetrexato (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por delamanid/trimetrexato ^c , puede ser necesaria una reducción de la dosis de delamanid/trimetrexato.
Isoniazida Rifampicina	Isoniazida: concentración de itraconazol ($\downarrow\downarrow\downarrow$) ^{a,b} Rifampicina: itraconazol AUC $\downarrow\downarrow\downarrow$	No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol; la eficacia del itraconazol puede reducirse.
Rifabutina	Incrementa la concentración de rifabutina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol: C_{max} $\downarrow\downarrow$, AUC $\downarrow\downarrow$	No se recomienda desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina ^c .
Telitromicina	En sujetos sanos: telitromicina C_{max} $\uparrow$, AUC $\uparrow$ En insuficiencia renal severa: telitromicina AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a En insuficiencia hepática severa: Incrementa la	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina, tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs ^c . Usar con precaución en otros pacientes; monitorear las reacciones adversas por

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	concentración de telitromicina (grado desconocido) ^{a,b}	telitromicina, puede ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina.
Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios		
Apixaban Rivaroxaban Vorapaxar	Apixaban C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Rivaroxaban C _{max} (↑), AUC (↑ a ↑↑) ^a Vorapaxar C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar ^c .
Cumarinas (por ejemplo, warfarina) Cilostazol	Incrementa la concentración de cumarinas (por ejemplo, warfarina) (grado desconocido) ^{a,b} Cilostazol C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por las cumarinas/cilostazol ^c ; puede ser necesaria reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol.
Dabigatran	Dabigatran C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por dabigatran ^c , puede ser necesaria reducción de la dosis de dabigatran.
Ticagrelor	Ticagrelor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado.
Anticonvulsivos		
Carbamazepina	Concentración de carbamazepina (↑) ^{a,b} Concentración de Itraconazol (↓↓) ^{a,b}	No recomendado desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas por carbamazepina ^c .
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital: concentración de itraconazol (↓↓↓) ^{a,b} Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse.
Antidiabéticos		
Repaglinida Saxagliptina	Repaglinida C _{max} ↑, AUC ↑ Saxagliptina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por repaglinida/saxagliptina ^c , puede ser necesario reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina.
Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios		
Artemeter-lumefantrina Quinina	Artemeter C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por artemeter-

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Lumefantrina C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Quinina C_{max} ↔, AUC ↑	lumefantrina/quinina ^c . Consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas.
Halofantrina	Incrementa la concentración de halofantrina (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales.
Isavuconazol	Isavuconazol C_{max} (↔), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal.
Praziquantel	Praziquantel C_{max} (↑↑), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a praziquantel ^g , puede ser necesario reducir la dosis de praziquantel.
Antihistamínicos		
Astemizol	Astemizol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Bilastina Ebastina Rupatadina	Bilastina C_{max} (↑↑), AUC (↑) ^a Ebastina C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Incrementa la concentración de rupatadina (↑↑↑↑) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bilastina/ebastina/rupatadina ^c , puede ser necesario reducir la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina.
Mizolastina	Mizolastina C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT.
Terfenadina	Incremento de concentración de terfenadina (grado desconocido) ^b	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Fármacos Antimigraña		
Eletriptán	Eletriptán C_{max} (↑↑),	Usar con precaución, monitorear las

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	AUC (↑↑↑) ^a	reacciones adversas a eletriptán ^c , puede ser necesario reducir la dosis de eletriptán.
Alcaloides del comzuelo (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Incrementa la concentración de los alcaloides del comzuelo (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del comzuelo, tales como ergotismo.
Antineoplásicos		
Bortezomib Brentuximab vedotin Busulfan Erlotinib Gefitinib Imatinib Ixabepilona Nintedanib Panobinostat Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Vandetanib	Bortezomib AUC (↑) ^a Brentuximab vedotin AUC (↑) ^a Busulfan C _{max} ↑, AUC ↑ Erlotinib C _{max} (↑↑), AUC (↑) ^a Gefitinib C _{max} ↑, AUC ↑ Imatinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ixabepilona C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Nintedanib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Panobinostat C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ponatinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Ruxolitinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Sonidegib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Vandetanib C _{max} ↔, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c , puede ser necesario reducir la dosis del fármaco antineoplásico.
Idelalisib	Idelalisib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Incrementa la concentración sérica de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib ^c , puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o idelalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib Crizotinib Dabrafenib	Axitinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Bosutinib C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Cabazitaxel C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Cabozantinib C _{max} (↔), AUC (↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c . Adicionalmente: Para cabazitaxel, aun cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dasatinib Docetaxel Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Trabectedin Trastuzumab emtansina Alcaloides de la Vinca	Ceritinib C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Cobimetinib C_{max} $\uparrow\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow\uparrow$ Crizotinib C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Dabrafenib AUC ($\uparrow$) ^a Dasatinib C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Docetaxel AUC ($\leftrightarrow$ a $\uparrow\uparrow$) ^a Ibrutinib C_{max} ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Lapatinib C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Nilotinib C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Olaparib C_{max} $\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow$ Pazopanib C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Sunitinib C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Trabectedin C_{max} ($\uparrow$), AUC ($\uparrow$) ^a Incrementa la concentración de trastuzumab emtansina (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de alcaloides de la Vinca (grado desconocido) ^{a,b}	significancia estadística en un estudio de interacción de fármaco a dosis baja con ketoconazol, se observó una alta variabilidad en los resultados. Para ibrutinib, consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas.
Regorafenib	Regorafenib AUC ($\downarrow\downarrow$ por estimación de la fracción activa) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib puede reducirse.
Irinotecan	Incrementa la concentración de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión potencialmente fatal y diarrea.
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos		
Alprazolam Aripiprazol Brotizolam	Alprazolam C_{max} $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow\uparrow$ Aripiprazole C_{max} $\uparrow$,	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antipsicótico, ansiolítico e

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Buspirona <u>Cariprazina</u> Haloperidol Midazolam (iv) Perospirona Quetiapina Ramelteon Risperidona Suvorexant Zopiclona	AUC ↑ Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑↑ Buspirona C_{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ <u>Cariprazina (↑↑)^{a,b}</u> Haloperidol C_{max} ↑, AUC ↑ Incrementa la concentración de Midazolam (iv) ↑↑^b Perospirona C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Quetiapina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a Ramelteon C_{max} (↑), AUC (↑)^a Incremento en la concentración de Risperidona ↑^b Suvorexant C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Zopiclona C_{max} ↑, AUC ↑	hipnótico^c, puede ser necesario reducir la dosis de estos fármacos.
Lurasidona	Lurasidona C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones.
Midazolam (oral)	Midazolam (oral) C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria, paro cardíaco, sedación prolongada y coma.
Pimozida	Pimozida C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP.
Sertindol	Incrementa la concentración de sertindol (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triazolam	Triazolam C_{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma.
Antivirales		
Asunaprevir (potenciado) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Asunaprevir C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Incrementa la concentración de tenofovir (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución; sin embargo, consulte la información para prescripción del fármaco antiviral para tomar acciones específicas.
Boceprevir	Boceprevir C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevir, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescripción de boceprevir para tomar acciones específicas.
Cobicistat	Incrementa la concentración de cobicistat (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol.
Daclatasvir Vaniprevir	Daclatasvir C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Vaniprevir C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por daclatasvir/vaniprevir ^c , puede ser necesario reducir la dosis de daclatasvir/vaniprevir.
Darunavir (potenciado) Fosamprenavir (potenciado por ritonavir) Telaprevir	Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Telaprevir: itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol.
Elvitegravir (potenciado)	Elvitegravir C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Incrementa la concentración de itraconazol (grado	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir) ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	desconocido) ^{a,b}	información para prescripción de elvitegravir para tomar acciones específicas.
Efavirenz Nevirapina	Efavirenz: itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓ Nevirapina: itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓↓	No se recomienda desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse.
<u>Elbasvir/Grazoprevir</u>	<u>Elbasvir C_{max} (↔), AUC (↑)^a Grazoprevir C_{max} (↔), AUC (↑↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los fármacos coadministrados^c. Consultar la información para prescribir de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
<u>Glecaprevir/Pibrentasvir</u>	<u>Glecaprevir C_{max} (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑)^a Pibrentasvir C_{max} (↔ a ↑), AUC (↔ a ↑↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los fármacos coadministrados^c. Consultar la información para prescribir de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
Indinavir	Concentración de itraconazol ↑ ^b Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o indinavir.
Maraviroc	Maraviroc C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de maraviroc.
<u>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir</u>	<u>Itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Ombitasvir C_{max} (↔), AUC (↑)^a Paritaprevir C_{max} (↑), AUC (↑↑)^a Ritonavir C_{max} (↑), AUC (↑)^a Dasabuvir C_{max} (↑), AUC (↑)^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o los antivirales^c, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescribir de los fármacos coadministrados para las acciones específicas que se deben tomar.</u>
Ritonavir	Itraconazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ritonavir C_{max} (↔), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de ritonavir para tomar acciones específicas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Saquinavir	Saquinavir (sin potenciar) C_{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Itraconazol (con saquinavir potenciado) C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de saquinavir para tomar acciones específicas.
Simeprevir	Simeprevir C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
Bloqueadores Beta		
Nadolol	Nadolol C_{max} ↑↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por nadolol ^c . Puede ser necesario reducir la dosis de nadolol.
Bloqueadores del Canal de Calcio		
Bepridil	Incrementa la concentración de bepridil (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con bepridil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP.
Diltiazem	Incrementa la concentración de diltiazem e itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o diltiazem ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o diltiazem.
Felodipina Lercanidipina Nisoldipina	Felodipina C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Lercanidipina AUC (↑↑↑↑) ^a Nisoldipina C_{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, tales como hipotensión y edema periférico.
Otras dihidropiridinas Verapamilo	Incrementa la concentración de dihidropiridina (grado desconocido) ^{a,b} Incrementa la concentración de verapamilo (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a dihidropiridina/verapamilo ^c ; puede ser necesario reducir la dosis de dihidropiridina/verapamilo.
Fármacos cardiovasculares, Misceláneos		
Aliskiren Riociguat Sildenafil (hipertensión pulmonar) Tadalafil (hipertensión pulmonar)	Aliskiren C_{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Riociguat C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Incrementa la concentración de Sildenafil/Tadalafil (grado desconocido),	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol ^c . Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	pero el efecto puede ser mayor al reportado con fármacos urológicos) ^{a,b}	
Bosentan Guanfacina	Bosentan C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Guanfacina C_{max} (↑), AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bosentan/guanfacina ^a , puede ser necesario reducir la dosis de bosentan/guanfacina.
Ivabradina	Ivabradina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardíaco.
Ranolazina	Ranolazina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal.
Anticonceptivos*		
Dienogest Ulipristal	Dienogest C_{max} (↑), AUC (↑↑)* Ulipristal C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al anticonceptivo ^a , consultar la información para prescripción de dienogest/ulipristal para tomar acciones específicas.
Diuréticos		
Eplerenona	Eplerenona C_{max} (↑), AUC (↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalcemia e hipotensión.
Fármacos gastrointestinales		
Aprepitant Loperamida Netupitant	Aprepitant AUC (↑↑↑) ^a Loperamida C_{max} ↑↑, AUC ↑↑ Netupitant C_{max} (↑), AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por aprepitant/loperamida/netupitant ^a , puede ser necesario reducir la dosis de aprepitant/loperamida/. Consultar la información para prescripción de netupitant para tomar acciones específicas.
Cisaprida	Incrementa la concentración de cisaprida (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP.
Domperidona	Domperidona C_{max}	Contraindicado durante y por 2 semanas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	↑↑, AUC ↑↑	después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardíaca repentina.
Naloxegol	Naloxegol C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Disminuye la colonización de <i>S. boulardii</i> (grado desconocido)	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de <i>S. boulardii</i> puede reducirse.
Inmunosupresores		
Budesonida	Budesonida (inalación) C _{max} ↑, AUC ↑↑; incrementa la concentración de budesonida (otras formas) (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al inmunosupresor, puede ser necesario reducir la dosis del fármaco inmunosupresor.
Ciclesonida	Ciclesonida (inalación) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	
Ciclosporina	Incrementa la concentración de ciclosporina (IV) ↔ a ↑ ^b	
Dexametasona	Incrementa la concentración de ciclosporina (otras formas) (grado desconocido) ^{a,b}	
Fluticasona	Dexametasona C _{max} ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral)	
Metilprednisolona	Incrementa la concentración de fluticasona (inalación) ↑↑ ^b	
Tacrolimus	Incrementa la concentración de fluticasona (nasal) (↑) ^{a,b}	
Temsirolimus	Metilprednisolona (oral) C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑	
	Metilprednisolona	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(IV) AUC ↑↑ Incrementa la concentración de tacrolimus (IV) ↑b Tacrolimus (oral) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Temsirolimus (iv) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	
Everolimus Sirolimus (rapamicina)	Everolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)* Sirolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus*.
Fármacos que regulan los lípidos		
Atorvastatina	Atorvastatina C _{max} ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a atorvastatina*. Puede ser necesario reducir la dosis de atorvastatina.
Lomitapida	Lomitapida C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y reacciones gastrointestinales severas.
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina C _{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Simvastatina C _{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rabdomiolisis y anomalías de las enzimas hepáticas.
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos		
Meloxicam	Meloxicam C _{max} ↓↓, AUC ↓	Usar con precaución, monitorear la reducción de la eficacia de meloxicam, puede ser necesario adaptar la dosis de meloxicam.
Fármacos respiratorios		
Salmeterol	Salmeterol C _{max} (↑), AUC (↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol*.
ISRS, Antidepresivos tricíclicos y antidepresivos relacionados		
Reboxetina Venlafaxina	Reboxetina C _{max} (↔), AUC (↑)* Venlafaxina C _{max} (↑), AUC (↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina*, puede ser necesario reducir la dosis de reboxetina/venlafaxina.
Fármacos urológicos		
Avanafil	Avanafil C _{max} (↑↑),	Contraindicado durante y por 2 semanas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	AUC (↑↑↑↑)*	después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo relacionado con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición.
Dapoxetina	Dapoxetina C _{max} (↑). AUC (↑)*	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dapoxetina, tales como hipotensión ortostática y efectos oculares.
Darifenacina Vardenafil	Darifenacina C _{max} (↑↑↑). AUC (↑↑↑ a ↑↑↑↑)* Vardenafil C _{max} (↑↑). AUC (↑↑↑↑)*	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil [®] .
Dutasterida Imidafenacin Oxibutynina Sildenafil (disfunción eréctil) Tadalafil (disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna) Tolterodina Udenafil	Incrementa la concentración de dutasterida (grado desconocido)* ^{a,b} Imidafenacina C _{max} ↑, AUC ↑ Incrementa la concentración de oxibutynina ↑ ^b Sildenafil C _{max} (↑↑). AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)* Tadalafil C _{max} (↑). AUC (↑↑)* Tolterodina C _{max} (↑ a ↑↑). AUC (↑↑)* en metabolizadores pobres de CYP2D6 Udenafil C _{max} (↑). AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al fármaco urológico ^a , puede ser necesario reducir la dosis del fármaco urológico; consulte la información para prescripción de dutasterida para tomar acciones específicas. (Para sildenafil y tadalafil, ver también Fármacos cardiovasculares, Fármacos Misceláneos y otras sustancias)
Fesoterodina	Fesoterodina C _{max} (↑↑). AUC (↑↑)*	Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática renal o hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fesoterodina, tales como efectos anticolinérgicos severos. Usar con precaución en otros pacientes: vigilar las reacciones adversas a fesoterodina ^a , puede ser necesario reducir la dosis de fesoterodina.
Solifenacina	Solifenacina C _{max}	Contraindicado en pacientes con

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(↑), AUC (↑↑)*	insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos y prolongación de QT. Usar con precaución en otros pacientes, monitorear las reacciones adversas a solifenacina*, puede ser necesario reducir la dosis de solifenacina.
Fármacos misceláneos y Otras sustancias		
Alitretinoína (oral) Cabergolina Cannabinoides Cinacalcet	Alitretinoína C _{max} (↑), AUC (↑)* Cabergolina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Incrementa la concentración de cannabinoides, grado desconocido pero probable (↑↑)* Cinacalcet C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)*	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a alitretinoína/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet*; puede ser necesario reducir la dosis de alitretinoína/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet.
Colchicina	Colchicina C _{max} (↑), AUC (↑↑)*	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina, tales como disminución del gasto cardíaco, arritmias cardíacas, dificultad respiratoria y depresión de la médula ósea. No se recomienda en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina*.
Eliglustat	CYP2D6 EMs: Eliglustat C _{max} (↑↑), AUC (↑↑)* Se esperan incrementos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6.	Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat, tales como prolongación del PR, QTc y/o intervalo cardíaco QRS, y arritmias cardíacas. Usar con precaución en EMs de CYP2D6, monitorear las reacciones adversas a

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		eliglustat ^a , puede ser necesario reducir la dosis de eliglustat.
Alcaloides del cornezuelo del centeno	Incrementa la concentración de alcaloides del cornezuelo del centeno (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del cornezuelo del centeno, tales como ergotismo. (ver también <i>Fármacos antimigraña</i>)
<u>Galantamina</u>	<u>Galantamina C_{max} (↑), AUC^a</u>	<u>Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas de galantamina^a. Puede ser necesario reducir la dosis de galantamina.</u>
Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a ivacaftor ^a ; puede ser necesario reducir la dosis de ivacaftor.
Lumacaftor/Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Lumacaftor C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Disminuye la concentración de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓	No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse y se puede incrementar el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con ivacaftor ^a .
Antagonistas de receptores de vasopresina		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Tolvaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan ^a .
Mozavaptan	Mozavaptan C _{max} ↑, AUC ↑↑	Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a mozavaptan ^a ; puede ser necesario reducir la dosis de mozavaptan.
* Los Inhibidores de CYP3A4 (Incluyendo itraconazol) pueden incrementar las concentraciones de los anticonceptivos hormonales sistémicos. EMs: metabolizadores extensos; IMs: metabolizadores Intermedios, PMs: metabolizadores pobres; TdP: Torsade de Pointes Nota: Incremento promedio: ↑: <100% (es decir, < 2 veces); ↑↑: 100-400% (es decir, ≈ 2 veces a < 5 veces); ↑↑↑: 400-900% (es decir, ≈ 5 veces y < 10 veces); ↑↑↑↑: ≥ 10 veces; Disminución promedio: ↓: < 40%; ↓↓: 40-80%; ↓↓↓: > 80%;		
Sin efecto: ↔; Para el efecto (columna central), se describe el nombre del fármaco patrón, aun cuando el efecto está relacionado con la fracción activa o el metabolito activo de un profármaco. ^a Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de la interacción de fármacos con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos <i>in vitro</i>. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en la información clínica de la interacción de fármacos con itraconazol. ^b Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles. ^c Por favor consultar la información para prescripción correspondiente para información sobre <u>las reacciones adversas</u> relacionados con el fármaco.		

Población Pediátrica:

Acta No. 14 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de itraconazol con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

Estudios Clínicos

La seguridad de itraconazol solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis ensayos doble ciego y cuatro ensayos clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX® solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX® solución oral durante los ensayos doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX® solución oral para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 estudios clínicos

Clase sistema/órgano Reacción Adversa	SPORANOX® Solución oral % (N=889)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	3.8
Disgeusia	1.5
Mareo	1.1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.1
Nausea	8.2
Vómito	5.2
Dolor abdominal	4.5
Dispepsia	1.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	2.5
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	
Pirexia	5.2

Las reacciones adversas que ocurrieron en $< 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos estudios clínicos están listadas en la Tabla 2.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por < 1% de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 estudios clínicos

Clase sistema/órgano
Reacción Adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre
Leucopenia
Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune
Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Neuropatía periférica
Parestesia
Trastornos del oído y del laberinto
Tinnitus
Trastornos cardíacos
Insuficiencia cardíaca
Trastornos gastrointestinales
Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito
Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia
Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y la mama
Trastorno menstrual
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración
Edema

Pediatría:

La seguridad del SPORANOX solución oral fue evaluado en 250 pacientes pediátricos de edades entre 6 meses y 14 años que participaron en cinco ensayos clínicos de etiqueta abierta. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX solución oral para la profilaxis de infecciones micóticas o para el tratamiento de Candidiasis oral o infecciones micóticas sistémicas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas muy comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron: vómito (36.0%), pirexia (30.8%), diarrea (28.4%), inflamación mucosal (23.2%), erupción (22.8%), dolor abdominal (17.2%), náuseas (15.6%), hipertensión (14.0%), y tos (11.2%). La naturaleza de las reacciones adversas en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

Datos posteriores a la comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente norma:

Muy frecuente $\geq 1/10$ Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ Muy raro $< 1/10,000$, incluyendo informes aislados.

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia con base en los índices de generación de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización SPORANOX® por categoría de frecuencia estimada de las tasas de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Enfermedad del suero, edema angioneurótico, reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy raro	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Tembor
Trastornos oculares	
Muy raro	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy raro	Pérdida auditiva temporal o permanente
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Muy raro	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad
Investigaciones	
Muy raro	Incremento de creatinina fosfoquinasa en la sangre

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de Venta:
Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica 4.1.2.0.N10.

**3.1.13.2. AMIOTRIZOATO DE MEGLUMINA / AMIDOTRIZOATO DE SODIO -
DIATRIZOATO DE MEGLUMINA / SODIO**

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de solución gastroentérica contienen 10 g de amidotrizoato de sodio y 66 g de amidotrizoato de meglumina (diatrizoato de sodio y diatrizoato de meglumina).

Forma farmacéutica: Solución gastroentérica

Indicaciones:

Uso diagnóstico

-Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina es un medio de contraste para la exploración por rayos X del tracto gastrointestinal. Está indicado, principalmente, cuando la utilización del sulfato de bario sea insatisfactoria, no deseable o esté contraindicada. Entre estas indicaciones están:

- **Diagnóstico precoz de una perforación o de un defecto anastomótico, radiológicamente indetectable, en el esófago y/o en el tracto gastrointestinal, así como de perforaciones agudas (úlceras pépticas, divertículo) y tras la resección gástrica o intestinal (peligro de perforación o de fugas).**
- **Sospecha de estenosis parcial o completa.**
- **Hemorragia aguda.**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Otros cuadros agudos que es probable que requieran cirugía tales como obstrucción del intestino delgado y obstrucción de colon.
- Megacolon.
- Visualización de un cuerpo extraño o de un tumor antes de realizar una endoscopia.
- Visualización de una fístula gastrointestinal.

-La preparación está particularmente indicada cuando un agente más viscoso tal como sulfato de bario, que no es soluble en agua, no es factible o es potencialmente peligroso.

- Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se utiliza con sulfato de bario para acelerar el tránsito gastrointestinal. Además, Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede utilizarse para las mismas indicaciones que el sulfato de bario a excepción de la visualización de afecciones mucosas. Dado el revestimiento insuficiente que se obtiene con Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina, se debe utilizar sulfato de bario para técnicas de contraste simple o doble contraste.

-Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se utiliza para la tomografía computarizada (TC) para proporcionar opacificación de todo el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago o intestino delgado) e inferior (intestino grueso y recto) como ayuda diagnóstica para patologías en dichos órganos.

Uso terapéutico

Tratamiento del íleo meconial no complicado.

Contraindicaciones:

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

Historial de reacción cutánea mayor o diferida retrasada con la administración de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina.

Tirototoxicosis manifiesta.

LA Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe administrarse sin diluir en pacientes con bajo volumen de plasma, por ejemplo, en neonatos, bebés, niños o pacientes deshidratados, ya que las complicaciones hipovolémicas pueden ser particularmente graves en estos pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LA Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe administrarse a pacientes con sospecha de fístula broncoesofágica o riesgo de aborto involuntario, ya que su hiperosmolaridad puede causar edema pulmonar agudo, neumonitis química, colapso respiratorio y muerte.

Hipersensibilidad a los medios de contraste yodados.

Insuficiencia cardíaca grave descompensada.

Insuficiencia hepática o renal.

Inmunoglobulinopatías.

Mieloma múltiple.

Hipertensión severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

A causa de su alta presión osmótica y de la absorción en el intestino está contraindicado administrar amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina SIN DILUIR a neonatos, lactantes, niños menores de 10 años y pacientes deshidratados.

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina no debe ser administrado por vía oral en pacientes con riesgo de aspiración o fístula broncoesofágica, ya que la hiperosmolaridad puede causar edema pulmonar agudo, neumonía química, colapso respiratorio y muerte.

La limpieza previa del intestino mejora la fiabilidad diagnóstica.

- **Hidratación y equilibrio hidroelectrolítico**

Se debe asegurar una hidratación adecuada del paciente antes y después de la administración del medio de contraste especialmente en lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada.

Las alteraciones en la hidratación y el balance electrolítico deben ser corregidos antes de la administración de la solución de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina. Debe establecerse y mantenerse una adecuada hidratación y balance electrolítico en todos los pacientes, ya que la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperosmolaridad de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede causar deshidratación y desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, insuficiencia renal, poliuria, oligouria, hiperuricemia así como en neonatos, lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada. En los pacientes hipovolémicos deshidratados se compensa el desequilibrio hidroelectrolítico con fluidoterapia.

Para compensar posibles pérdidas electrolíticas clínicamente relevantes durante la administración rectal, cuando sea necesario, se debe tener preparada la solución de Ringer lactato para su administración por perfusión intravenosa.

- **Ansiedad**

Los estados de excitación, ansiedad y dolor intenso pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con los medios de contraste. A estos pacientes se les puede administrar un sedante.

- **Reacciones de Hipersensibilidad**

Es necesario realizar una valoración del riesgo-beneficio, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina o a cualquiera de sus componentes debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas.

Como con otros medios de contraste iodados, amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina se puede asociar con reacciones de hipersensibilidad u otras reacciones idiosincrásicas, caracterizadas por síntomas cardiovasculares, respiratorios o cutáneos y extendiéndose hasta reacciones graves incluyendo shock.

Después de la administración del medio de contraste el paciente debe ser observado durante por lo menos 30 minutos, ya que la mayoría de las reacciones adversas ocurren durante este tiempo. Se pueden producir reacciones retardadas (después de horas o días).

Las reacciones alérgicas no se pueden prever individualmente debido a su aparición irregular.

Antes de administrar cualquier medio de contraste, el paciente debe ser interrogado acerca de posibles antecedentes alérgicos (p. ej., alergia al marisco,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fiebre del heno/rinitis alérgica aguda estacional, habones), de sensibilidad al yodo o a los medios de contraste radiológicos y de asma bronquial, ya que la incidencia registrada de reacciones adversas a los medios de contraste es mayor en pacientes con estas patologías.

Los pacientes con asma bronquial tienen un riesgo elevado de sufrir broncoespasmo o una reacción de hipersensibilidad.

Se han descrito náuseas, vómitos, angioedema leve, conjuntivitis, tos, prurito, rinitis, estornudos y urticaria. Estas reacciones, que se pueden producir independientemente de la cantidad administrada y de la vía de administración, pueden ser los primeros signos de shock.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad, la administración del medio de contraste debe suspenderse inmediatamente y, si es necesario, iniciar un tratamiento específico por vía intravenosa. Para poder actuar inmediatamente en caso de emergencia, debe disponerse fácilmente de los fármacos adecuados, de un tubo endotraqueal y de un respirador artificial.

- Disfunción tiroidea

Es necesario realizar una valoración del balance riesgo-beneficio en pacientes con sospecha de hipertiroidismo clínico, pacientes con hipertiroidismo subclínico o bocio conocido o sospechado ya que, como cualquier medio de contraste yodado, amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina puede interferir con la función tiroidea, agravar o inducir hipertiroidismo y crisis tirotóxica.

Si se planea administrar un medio de contraste yodado en estos grupos de pacientes de riesgo, se debería valorar la función tiroidea antes de la exploración y excluir la existencia de hipertiroidismo.

En los recién nacidos, especialmente los prematuros, que han estado expuestos a amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina, a través de la madre durante el embarazo o durante el período neonatal. Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

Debido a que una exposición a una dosis excesiva de yodo puede causar hipotiroidismo y puede requerir tratamiento.

- **Patología cardiovascular grave**

Los pacientes con alteraciones cardiovasculares, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria, son más susceptibles de presentar reacciones graves de hipersensibilidad/anafilácticas o incluso fatales.

Si estos pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad mientras toman beta-bloqueantes, pueden ser refractarios al tratamiento con beta-agonistas.

- **Estado de salud muy deteriorado**

La necesidad de la exploración debe ser valorada cuidadosamente.

- **Uso combinado con sulfato de bario**

Con respecto a la utilización de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en combinación con sulfato de bario, se debe prestar atención a las contraindicaciones, precauciones y posibles efectos secundarios relevantes del sulfato de bario.

- **Riesgos gastrointestinales**

En caso de retención prolongada de amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en el tracto gastrointestinal (por ej. obstrucción, estasis), se puede originar daño tisular, sangrado, necrosis y perforación intestinal.

- **Interferencia con pruebas diagnósticas**

Los medios de contraste iodados pueden interferir con los estudios de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas. Los resultados de PBI (yodo fijado a proteínas) y los estudios de captación de yodo radiactivo, que dependen de la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estimación del yodo, no pueden reflejar con exactitud la función tiroidea hasta los 16 días siguientes a la administración de medios de contraste iodados.

- Advertencias sobre excipientes

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina para uso oral

Este medicamento contiene de 224,40 a 374,00 mg de sodio por dosis (60 - 100 ml), equivalente a 11,2-18,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Amidotrizoato de sodio y amidotrizoato de meglumina en combinación con sulfato de bario

Este medicamento contiene de 112,20 mg de sodio por dosis (30 ml), equivalente a 5,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de amidotrizoato sódico/meglumina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de amidotrizoato sódico/meglumina durante el embarazo.

Debe valorarse la relación riesgo-beneficio antes de administrar un contraste iodado teniendo en cuenta la sensibilidad del tiroides fetal por el yodo, ya que la sobrecarga aguda de yodo tras la administración de un contraste iodado a la madre puede provocar disfunción tiroidea fetal.

Lactancia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medios de contraste yodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre con lleva un bajo riesgo de efectos adversos.

Para los bebés, es mejor suspender la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del medio de contraste yodado.

Interacciones:

•**Metformina:** en diabéticos.

•**Radiofármacos:** Los agentes de contraste yodados interrumpen la captación de yodo radioactivo por el tejido tiroideo durante varias semanas, lo que puede llevar a una falla de fijación en la escanografía tiroidea y reducir la eficacia del tratamiento con yodo 131.

Cuando se planea la gammagrafía renal realizada por la administración radiofarmacéutica secretada por el túbulo renal, es preferible realizarla antes de la administración de medio de contraste yodado.

•**Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina:** Estos medicamentos causan una disminución en la efectividad de los mecanismos de compensación cardiovascular de los trastornos de tensión: el médico debe ser informado antes de la administración del producto de yodo de contraste y debe tener los medios de reanimación.

•**Diuréticos:** Debido al riesgo de deshidratación inducida por diuréticos, es necesaria una rehidratación previa con electrolitos y líquidos para reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda.

•**Interleucina 2:** Existe un riesgo de aumento del contraste en los casos de tratamiento reciente con interleucina-2 (intravenosa): erupción o más raramente hipotensión, oliguria o incluso insuficiencia renal.

Otras formas de interacción

Las altas concentraciones de medio de contraste yodado en plasma y orina pueden interferir con los ensayos in vitro de bilirrubina, proteínas y sustancias

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inorgánicas (hierro, cobre, calcio y fosfato); Se recomienda no practicar estas dosis dentro de las 24 horas posteriores al examen.

Reacciones adversas:

Frecuencia de las reacciones adversas a partir de las comunicaciones espontáneas y la bibliografía:

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de medios de contraste iodados son generalmente de intensidad leve a moderada, y naturaleza transitoria. Sin embargo, se han comunicado reacciones graves y que pueden poner en peligro la vida del paciente, así como muertes.

Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia son vómitos, náuseas y diarrea.

En la tabla siguiente se mencionan la frecuencia y clasificación de las reacciones adversas por órganos y sistemas, mediante el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Clasificación de órganos o sistemas	Frecuentes ($> o = 1/100$ a $< 1/10$)	Raras ($> o = 1/10000$ a $< 1/1000$)	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Shock anafilactoide Reacción anafilactoid	
Trastornos endocrinos		Crisis tirotóxica en pacientes con hipertiroidismo clínico	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Desequilibrio hidroelectrolítico	
Trastornos del sistema nervioso		Trastornos de la conciencia Cefalea Mareos	
Trastornos cardíacos		Paro cardíaco Taquicard	

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		ia	
Trastornos vasculares		Shock Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo Disnea Aspiración del medicamento Edema pulmonar por aspiración Neumonía por aspiración	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas Diarrea	Perforación Intestinal Dolor abdominal Formación de ampollas En la mucosa oral	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Necrólisis epidérmica tóxica Urticaria Exantema Prurito Eritema Edema facial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Sudoración	

Trastornos del sistema inmunitario, reacción anafilactoide / hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad sistémicas son raras, generalmente leves, y se manifiestan sobretodo como reacciones cutáneas. Se debe tener en cuenta que estas reacciones pueden aparecer inmediatamente después de la administración hasta unos pocos días más tarde.

No obstante, la posibilidad de que tenga lugar una reacción de hipersensibilidad grave no puede excluirse totalmente.

Trastornos gastrointestinales

La solución hipertónica de amidotrizoato sódico/meglumina, tanto diluido como sin diluir, puede producir diarrea, pero ésta cesa tan pronto como se vacía el intestino. Una enteritis o una colitis existente pueden exacerbarse temporalmente. En caso de obstrucción intestinal, la aplicación rectal de

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



amidotrizoato sódico/meglumina puede producir erosiones, sangrado y necrosis intestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

Amidotrizoato sódico/meglumina debe ser utilizado únicamente bajo supervisión médica y debe ser administrado por profesionales de la salud entrenados con experiencia técnica en la realización de técnicas radiológicas con amidotrizoato sódico/meglumina.

Posología

La dosis puede variar en función de la edad del paciente, la patología sospechada/conocida, la técnica diagnóstica a realizar, la vía de administración del contraste y la región estudiada.

Exploración por rayos X

Órgano objetivo	Vía de administración	Dosis/Preparación/Dilución	Concentración	Edad
Esófago	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su volumen de agua	25% solución	Neonatos y lactantes
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		60 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años
Estómago	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su volumen de agua	25% solución	Neonatos y lactantes
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		60 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Examen dinámico del tracto gastro intestinal	Oral	15-30 ml diluido con 3 veces su volumen de agua	25% solución	Neonatos y lactantes
		15-30 ml diluido con 2 veces su volumen de agua	33% solución	Niños hasta 10 años
		Máximo. 100 ml Sin diluir	Sin diluir	Adultos y niños a partir de 10 años
Intestino grueso	Rectal	Hasta 500 ml de dilución Diluido con 5 veces su volumen de agua	16,7% solución	Niños menores de 5 años
		Hasta 500 ml de dilución Diluido con 4- 5 veces su volumen de agua	16,7% a 20% solución	Niños de 5 a 18 años
		Hasta 500 ml de dilución Diluido con 3-4 veces su volumen de agua	20% a 25% solución	Adultos

Tomografía computarizada (TC)

Dependiendo de la zona a estudiar del tracto gastrointestinal, se utiliza la vía oral o la vía rectal.

La exploración puede realizarse tras la administración de 0,5-1,5 litros de solución de amidotrizoato sódico/meglumina a, aproximadamente, el 3% de concentración (30 ml de amidotrizoato sódico/meglumina en 1 litro de agua).

Órgano objetivo	Vía de administración y técnica	Preparación/ Dilución	Concentración	Dosis
Esófago	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estómago	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución
Intestino delgado	Oral	9 a 15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 0,3 a 0,5 litros de agua	3% solución	Pacientes deben beber 300 a 500 ml de esta solución
Tracto GI distal /Intestino completo	Oral*	30 ml de amidotrizoato sódico/meglumina diluido con 1 litro de agua, o 45 ml de amidotrizoato sódico/meglumina en 1,5 litros de agua	3% solución	Hasta 1500 ml de solución preparada puede ser administrada
Intestino grueso/ Recto	Rectal	15 ml de amidotrizoato sódico/meglumina en 0,5 litros de agua	3% solución	Hasta 500 ml puede ser administrada

***Puede combinarse la administración oral/rectal.**

En el caso de pediatría, los volúmenes deben ser ajustados. En la tabla de abajo se especifican los volúmenes máximos de la dilución del producto con agua.

Edad	Oral		Enema/rectal	
	Amidotrizoato Sódico/ Meglumina	Agua	Amidotrizoato Sódico/ meglumina	Agua
6 meses	3 ml	100 ml	1 ml	50 ml
2 años	6 ml	200 ml	2 ml	100 ml
5 años	9 ml	300 ml	3 ml	150 ml
10 años	15 ml	500 ml	4 ml	200 ml
>10 años	15 ml	500 ml	4 ml	200 ml

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento del íleo meconial no complicado

Dosis para uso rectal

Amidotrizoato sódico/meglumina puede ser administrado en recién nacidos en forma de enema para el tratamiento no quirúrgico del íleo meconial no complicado. Se aprovecha la alta presión osmótica del medio de contraste: el tejido adyacente se ve forzado a liberar considerable cantidad de fluidos, que luego fluye en los intestinos y disuelve el meconio espeso.

Amidotrizoato sódico/meglumina debe ser diluido de 3-4 veces su volumen en agua.

Normalmente se requiere una dosis de 2 a 5 ml de la solución diluida pero en otros casos se requiere más cantidad. La solución debe ser administrada bajo control fluoroscópico.

Amidotrizoato sódico/meglumina asociado a sulfato de bario

Edad	Amidotrizoato sódico/meglumina	Sulfato de bario
De 0 a 5 años	2-5 ml	100 ml
De 5 a 10 años	10 ml	100 ml
De 11 a 18 años	30 ml	Dosis habitual según órgano a estudiar
Adultos	30 ml	Dosis habitual según órgano a estudiar

La proporción de amidotrizoato sódico/meglumina se puede aumentar aún más si resulta necesario (en casos de espasmo pilórico o de estenosis pilórica).

Pacientes caquéticos y de edad avanzada

Exploración por Rayos X: Se recomienda la dosis del adulto diluida con un volumen igual de agua.

Forma de administración

Para el diagnóstico precoz de una perforación o de una anastomosis en el esófago y/o tracto gastrointestinal, el paciente debe ingerir hasta 100 ml de amidotrizoato sódico/meglumina. Si la lesión sospechosa no puede ser identificada con claridad mediante rayos X, se puede utilizar la siguiente prueba como ayuda diagnóstica. Después de 30-60 minutos (posteriormente, si se sospecha que la lesión se localiza en el intestino distal), se debe tomar una

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muestra de orina, mezclando 5 ml con 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. El medio de contraste que haya sufrido excreción renal aparecerá en las siguientes 2 horas como una formación típica de cristales en el precipitado.

Para el tratamiento del íleo meconial no complicado se recomienda un irrigador y un catéter de goma blando. El retorno del medio de contraste se evita mediante una cinta adhesiva con la que se sujetan los glúteos.

No debe utilizarse un catéter de Foley. La introducción se hará lentamente y bajo constante control radiológico.

La aplicación se considera finalizada tan pronto como amidotrizoato sódico/meglumina pasa al intestino delgado. Con el fin de poder compensar eventualmente una pérdida excesiva de líquido, deberá prepararse, antes de comenzar la aplicación, una perfusión intravenosa de plasma.

En el caso de que una hora después de haber retirado el catéter no se haya evacuado de nuevo el medio de contraste, es preciso asegurarse, radiológicamente, de que el intestino no se ha dilatado excesivamente. Ante indicaciones que exijan una operación inmediata, tales como vólvulo intestinal, gangrena, perforación, peritonitis y atresias, no debe aplicarse este método.

Adquisición de imágenes

El tiempo requerido para el vaciamiento gástrico es el mismo que para el sulfato de bario, mientras que el requerido para el llenado del intestino es menor. Cuando se utiliza amidotrizoato sódico/meglumina sólo, el medio de contraste generalmente alcanza el recto después de 2 horas, mientras que la asociación amidotrizoato sódico/meglumina/sulfato de bario puede tardar hasta 3 horas y, en casos aislados, aún más.

El momento más favorable para realizar las exposiciones radiológicas del colon viene indicado por la sensación de necesidad de defecar que experimentan todos los pacientes.

Sobredosis

Las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico producidas por una sobredosificación deben ser corregidas por vía parenteral.

Adicionalmente, la concentración de los principios activos y forma farmacéutica oral se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 1.1.0.0N20

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. NEOGYNON®

Expediente : 38692
Radicado : 20181110120
Fecha : 01/06/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada gragea contiene 0,250mg de Levonorgestrel y 0,050mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Grageas

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (por ejemplo, evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Interacciones.
- Inserto versión: 14 / 09 de agosto de 2016
- IPP versión: 14 / 09 de agosto de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para los productos de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV):** - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)). - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso: resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S. - Cirugía mayor con inmovilización prolongada. - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial:** - Tromboembolismo arterial actual, antecedentes de Tromboembolismo arterial (p.ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). – Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como Hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Alto Riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo, o a la presencia de un factor de riesgo grave, como: Hipertensión grave, dislipoproteinemia severa, diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Advertencias

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos ($< 50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto. No se puede descartar un aumento adicional en el riesgo de TEV en usuarias de AOC que contienen $\geq 50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol.

El TEV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en la pierna.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o llenura en el pecho, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de llenura, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres que posean una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial para un mayor riesgo sinérgico de trombosis. Este incremento del riesgo podría ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AOC no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²) ;
- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardíaca;
- fibrilación auricular.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición adquirida o hereditaria para trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico tiene que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC de baja dosis (<0.05 mg de etinilestradiol).

Tumores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, por ejemplo, estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Otras condiciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes personales y familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluidos el riesgo con AOC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el inserto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de por ejemplo, comprimidos olvidados, trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos o el uso de medicación concomitante.

Reducción del control del ciclo

Todos los AOC pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intracíclico), especialmente durante los primeros meses de uso.

En algunas mujeres puede no haber sangrado por privación durante el intervalo libre de comprimidos. Si se ha tomado el AOC conforme a las instrucciones descritas en la sección "Posología y método de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el AOC conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de sangrado por privación o si hay dos ausencias de sangrado por privación, hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Alanina aminotransferasa elevada:

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de más de 5 veces el límite superior de transaminasas (ALT), significativamente más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos que

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contienen etinilestradiol tales como los contraceptivos hormonales combinados (CHC).

Por lo tanto, las usuarias de Neogynon deben cambiar a un método alternativo de contracepción (p. ej. contracepción con solo progestágeno o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de medicamento combinado. Neogynon debe reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Desordenes Psiquiátricos:

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos adversos bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para comportamientos suicidas y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Las pacientes que se depriman significativamente mientras toman AOC deben suspenderlos y utilizar un método anticonceptivo alternativo para intentar determinar si el síntoma está relacionado con el medicamento. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser observadas cuidadosamente y deben suspender el medicamento si la depresión recurre en forma severa.

Advertencias y precauciones

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Neogynon no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Neogynon, deberá interrumpirse su administración. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo ni efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre lactante no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Nuevas Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Neogynon

Pueden ocurrir interacciones con otros fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. Por lo general, se observa una inducción enzimática máxima dentro de pocas semanas. Después de interrumpir la terapia del fármaco, la inducción enzimática puede continuar hasta por cerca de 4 semanas.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de AOC, se debe comenzar el siguiente envase de AOC sin el intervalo usual libre de comprimidos.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por inducción enzimática), por ejemplo:

Fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Medicamentos que pueden disminuir la eficacia de los AOC: Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450): etosuximida, rifabutina y modafinilo.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC, por ejemplo:
Cuando son co-administrados con AOC, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/VHC pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente importantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)
Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como antimicóticos azoles (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden



aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o de ambos.

Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1.4 y 1.6 veces, respectivamente, cuando se toman de manera concomitante con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0.35 mg de etinilestradiol.

Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina, teofilina, corticoides, metoprolol) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina, acetaminofén, salicilatos, clorfibrato).

En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no dio lugar a ningún aumento o solo a un aumento débil de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar débilmente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Antidiabéticos orales e insulina:

Los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

Interacciones farmacodinámicas

Se ha observado que la administración concomitante de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos, está relacionada con incrementos en los niveles de ALT a más de 20 veces el límite superior del normal en mujeres sanas y en mujeres infectadas con VHC.

Efectos de Neogynon sobre otros medicamentos

Anticoagulantes orales: Los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras formas de interacción

- **Pruebas de laboratorio:**

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) por ejemplo: globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Neogynon son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo alterado, dolor de mamas, sensibilidad de mamas. Ocurren en $\geq 1\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son tromboembolismo venoso y arterial.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconocidos (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal	Vómito Diarrea		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos Cambios en el apetito (aumento o disminución)		intolerancia a la glucosa.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña		exacerbación de corea
Trastornos psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, Dolor a la palpación de las mamas	Hipertrofia mamaria	Flujo vaginal Secreción mamaria	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Urticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme	exacerbación de la porfiria
Trastornos vasculares				Eventos de tromboembolismo venoso y arterial**

**** "Eventos de tromboembolismo venoso y arterial" resume las siguientes entidades médicas: oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas que tienen una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas que se consideran relacionadas con el uso de anticonceptivos orales combinados se describen a continuación:

Tumores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se incrementa muy ligeramente entre usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, este aumento es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. La causalidad relacionada con el uso de AOC es desconocida.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento del riesgo de pancreatitis cuando se usan AOC)
- Hipertensión arterial
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Alteraciones de la función hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o el efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma

Interacciones

La interacción de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales pueden provocar la aparición de sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo, ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción".

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto e IPP Versión: 14 / 09 de agosto de 2016, la Sala Especializada de Medicamentos, considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento en cuanto al ítem de Contraindicaciones, teniendo en cuenta que repite información.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No dio respuesta satisfactoria al requerimiento en cuanto al ítem de Advertencias y precauciones, dado que no incluye la siguiente información del llamado a Revisión de oficio para el principio activo levonorgestrel emitido en Acta No 30 de 2016 numeral 3.6.6., justificando que el producto de la referencia no tiene la indicación de anticonceptivo de emergencia:

“Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.

- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres”.

Además, no incluye la información relacionada con la suspensión de ACO en casos de síntomas significativos de depresión o si la depresión recurre en forma severa y la precaución en mujeres con antecedentes de depresión.

Por lo tanto, considera negar el Inserto e IPP versión: 14 / 09 de agosto de 2016.

**3.1.14.2. JARDIANCE® 10mg
JARDIANCE® 25mg**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20181248738 / 20181248742
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:

- Cada tableta cubierta contiene 10 mg de Empagliflozina
- Cada tableta cubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con egrf menor de 45 ml / min / 1.73m², insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Solicitud: El Grupo de apoyo a la Sala Especializada solicita a la sala conceptuar acerca de las siguientes modificaciones para el producto de la referencia.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018SEP24_V13MOD
- Información para Prescribir Versión V_13 MOD

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 30 mL / min / 1.73m², Insuficiencia Renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección Advertencias y precauciones especiales), el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. [3]

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg (ver Reacciones adversas). Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. [18] Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Nuevas interacciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [24]

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina (ver secciones Posología y administración y Reacciones adversas). [1, 5]

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico. [25]

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450 [26-30]. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [31,32]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7 [31]. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [26-28, 30]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [33]. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [34]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada [35].

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [24, 36-46]

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 60 mL / min / 1.73m², Insuficiencia Renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvasse consultar la sección Advertencias y precauciones especiales), el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <60 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. [18] Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Nuevas interacciones

Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450 [26-30]. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir se deben ajustar al presente concepto.

**3.1.14.3. SINOGAN COMPRIMIDOS 25 MG
SINOGAN GOTAS 4%**

Expediente : 19918131 / 19921589
Radicado : 20181245615 / 20181245616
Fecha : 29/11/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

- Cada tableta contiene 33,80 mg de Levomepromazina Maleato equivalente a 25 mg de Levomepromazina Base
- Cada tableta contiene 44.80 mg de Clorhidrato de Levomepromazina equivalente a 40 mg de Levomepromazina Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Neuroleptico

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a las fenotiazinas, depresión central o coma producidos por depresores del sistema nervioso central. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que produzcan leucopenia. Administrese con precaución con afecciones cardiovasculares o hepáticas, feocromocitoma, taquicardia, insuficiencia cardíaca, epilepsia o parkinsonismo.

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 contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión GLU V10 LRC -19 de Diciembre 2014. Revisión Enero de 2015

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la levomepromazina, a las fenotiazinas o alguno de los demás componentes.
- Depresión central o coma particularmente causada por alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Riesgo de retención urinaria relacionada con problemas uretrales o prostáticos.
- Antecedente de agranulocitosis.
- Dopaminérgicos no antiparkinsonianos (carbegolina, quinagolida): ver interacciones.

Advertencias y Precauciones de Uso

Advertencias:

- Todo paciente debe informar a su médico tratante acerca de la aparición de fiebre, infecciones y angina. Se sugiere realizar un hemograma al paciente y en caso de presentar anormalidades como

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucocitosis, o neutropenia, se debe interrumpir el tratamiento.

- Síndrome neuroléptico maligno: En caso de hipertermia inexplicable, es necesario suspender el tratamiento, porque este signo puede ser uno de los elementos del síndrome neuroléptico maligno descrito con los neurolépticos (palidez, hipertermia, alteraciones vegetativas, alteración de la conciencia, rigidez muscular).

Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad de la presión arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir, por tanto, signos precoces del síndrome. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrático, parece haber algunos factores de riesgo predisponentes como, por ejemplo deshidratación o síndromes cerebrales orgánicos. Se han informado muy pocos casos de enterocolitis necrotizante potencialmente mortal (ver REACCIONES ADVERSAS).

- SINOGAN® debe evitarse en el hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia prostática.
- Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de la disquinesia tardía, incluso en dosis bajas, especialmente en los niños y los ancianos. Prolongación del intervalo QT: Las fenotiazinas neurolépticas pueden potenciar la prolongación del intervalo QT, la cual acrecienta el riesgo de aparición de arritmias ventriculares serias del tipo torsades de pointes, las cuales pueden causar la muerte (muerte súbita). La prolongación del intervalo QT se exagera, en particular, ante la presencia de bradicardia, hipocalcemia o prolongaciones congénitas o adquiridas inducidas por fármacos. Si la situación clínica lo permite, se deben realizar evaluaciones médicas y de laboratorio a fin de descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con un neuroléptico y según se considere necesario durante el tratamiento (ver también Reacciones adversas).
- Accidente cerebrovascular:
En estudios clínicos aleatorizados versus placebo llevados a cabo en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertos medicamentos antipsicóticos atípicos, se ha observado un aumento de tres veces en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce el

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mecanismo de aumento de dicho riesgo. No es posible descartar un aumento del riesgo con otros agentes antipsicóticos en otras poblaciones de pacientes. Sinogan® deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

- **Pacientes ancianos con demencia:** Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un aumento del riesgo de muerte. En el análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría de pacientes que recibían medicamentos antipsicóticos atípicos revelaron un riesgo de muerte, en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte con relación a los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (p.ej.: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (p.ej.: neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, igual que sucede con los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad. No es claro hasta qué punto el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales puede ser atribuido a los medicamentos antipsicóticos en comparación con una o más características de los pacientes.
- **Tromboembolismo venoso:**
Se ha informado de casos de tromboembolismo venoso, algunas veces mortal, con medicamentos antipsicóticos. Por esto, SINOGAN® debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo de tromboembolismo (ver Reacciones Adversas).
- Salvo en situaciones excepcionales, este medicamento no se debe utilizar en caso de enfermedad de Parkinson.
- La presencia de íleo paralítico, que se puede sospechar en caso de distensión y dolor abdominal, impone una actuación de emergencia.
- No se aconseja tomar este medicamento en asociación con alcohol, levodopa, medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiparasitarios susceptibles de producir torsades de pointes, metadona, otros neurolépticos y medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes (ver Interacciones).

- **Tabletas:**
En razón de la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa, o déficit de lactasa.
Este medicamento se puede administrar en caso de enfermedad celiaca.
- **Solución bebible:**
En razón de la presencia de sacarosa, este medicamento está contraindicado en caso de la intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa, o déficit de sacarasa-isomaltasa.
En los niños, debido al impacto cognitivo, se recomienda un examen clínico anual para evaluar las capacidades de aprendizaje. La dosificación se adaptará regularmente en función de la afección clínica del niño. El uso en niños menores de 6 años de edad debe ser en situaciones excepcionales en un entorno especializado únicamente.

Precauciones de uso:

- La levopromazina puede disminuir el umbral epiléptico (ver sección de reacciones adversas) y debe ser usado con precaución en pacientes epilépticos.
- La ocurrencia de crisis convulsivas impone la suspensión estricta del tratamiento en;
 - ✓ En el sujeto anciano que presenta:
 - una sensibilidad mayor a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales.
 - un estreñimiento crónico (riesgo de íleo paralítico)
 - una eventual hipertrofia prostática.
 - ✓ En los pacientes con afecciones cardiovasculares, en razón de los efectos quinidínicos, taquicardizantes e hipotensores de esta clase de productos.
 - ✓ En caso de insuficiencia hepática y/o renal grave, en razón del riesgo de acumulación.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Precaución en pacientes con arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares o hepáticas, feocromocitoma, taquicardia, insuficiencia cardíaca, epilepsia o parkinsonismo. Precaución en pacientes en riesgo de retención urinaria debida a problemas uretrales o prostáticos y con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Se han informado casos de hiperglicemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con SINOGAN[®]. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes que vayan a ser tratados con SINOGAN[®] deben tener una vigilancia adecuada de la glucemia durante el tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS).
- Solución bebible:
Este medicamento contiene 16% de volumen de etanol (alcohol), es decir hasta 97mg por dosis de 40 gotas de solución (correspondiente a 40 mg del principio activo), lo que es equivalente a 3,2 mL de cerveza, 1,33 mL de vino por dosis.
La utilización de este medicamento es peligrosa en los sujetos alcohólicos o personas que tomen medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento, además debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en período de lactancia, y en los grupos de alto riesgo como los que tienen insuficiencia hepática o los epilépticos. En el comienzo del tratamiento con SINOGAN[®], se deben realizar pruebas de la función hepática. Durante el tratamiento prolongado, deben realizarse pruebas de seguimiento al menos cada 6-12 meses.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

El mantenimiento de un buen equilibrio psíquico de la madre es aconsejable durante todo el embarazo con el fin de evitar la descompensación. Si es necesario tomar medicamentos para asegurar este equilibrio, se debe iniciar o proseguir en la dosis eficaz durante todo el embarazo.

El análisis de los embarazos expuestos no ha revelado ningún efecto de malformación particular de la levomepromazina.

Los neurolépticos inyectables utilizados en situaciones de emergencia pueden provocar hipotensión en la madre.

Los siguientes efectos han sido reportados (en estudios de vigilancia post-

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mercadeo) en neonatos expuestos a las fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo:

- Grados variados de alteraciones respiratorias que varían desde taquipnea hasta insuficiencia respiratoria, bradicardia e hipotonía, con mayor frecuencia cuando se administran conjuntamente otros medicamentos como psicotrópicos y antimuscarínicos;
- Signos relacionados con los propiedades atropínicas de las fenotiazinas como íleo meconial, retraso del tránsito del meconio, dificultades iniciales para la alimentación, distensión abdominal y taquicardia;
- Trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales que incluyen temblor e hipertonía, somnolencia, agitación. Se recomienda realizar el seguimiento y tratamiento adecuados del recién nacido de una mujer que recibe SINOGAN[®].

Los datos de estudios epidemiológicos disponibles en niños expuestos en el útero a SINOGAN[®] no puede excluir el riesgo de malformaciones congénitas.

Por lo tanto no se recomienda el uso de SINOGAN[®] durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, al menos que los beneficios sean mayores al potencial de riesgo.

La solución bebible que contiene alcohol no se aconseja en mujeres embarazadas. Se recomienda utilizar cualquier otra forma farmacéutica que no contenga alcohol.

Lactancia:

La levomepromazina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SINOGAN[®], teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

Los estudios disponibles en animales son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva, sin embargo, los datos de animales disponibles no han demostrado un

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efecto teratogénico.

En los seres humanos, debido a la interacción con los receptores de dopamina, la levomepromazina puede causar hiperprolactinemia que puede estar asociada con alteración de la fertilidad de la mujer. Algunos datos sugieren que el tratamiento con levomepromazina se asocia con trastornos de la fertilidad en el hombre

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables (Reacciones Adversas)

La siguiente frecuencia CIOMS es utilizada, cuando aplica:

Muy frecuente: $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro

$\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raro $< 0,01\%$; no conocido (no puede estimarse con la información disponible).

Se han reportado casos aislados de muerte súbita, con posibles causas de origen cardíaco (ver ADVERTENCIAS), así como casos de muerte súbita inexplicable, en pacientes que reciben neurolépticos como fenotiazinas.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y de sistema linfático					
					Agranulocitosis, leucocitopenia*
Trastornos endocrinos					
					Trastornos de la termorregulación, hiperprolactinemia que puede causar galactorrea, ginecomastia, amenorrea, impotencia, frigidez.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
					Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (consulte precauciones), hiponatremia (consulte precauciones), secreción inadecuada de ADH
Trastornos psiquiátricos					
					Estados de confusión, delirio, indiferencia, reacciones de ansiedad, cambios en el estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso					
		Convulsiones			Parkinsonismo (con prolongación de dosis alta) Sedación o somnolencia, más pronunciadas en el inicio del tratamiento Disquinesia temprana (torticólis espasmódica, crisis oculogírica, trismus, etc.) Disquinesia tardía que se produce durante el tratamiento a largo plazo. La disquinesia tardía puede ocurrir después de que el agente neuroléptico se retira y se resuelve después de la reexposición o si se aumenta la dosis. Los agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos no tienen ningún efecto y es posible que causen exacerbación. Síndrome extrapiramidal: - aquinesia con o sin hipertonía, parcialmente aliviada con agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos - movimientos hipertónicos hiperquinéticos, excitación del motor - acatisia Síndrome neuroléptico maligno (consulte precauciones) Efectos anticolinérgicos, como el íleo paralítico, riesgo de retención urinaria, boca seca, estreñimiento, trastornos de la acomodación Hipotensión ortostática
Trastornos oculares					
					Depósitos amarronados en el segmento anterior del ojo causado por una acumulación del fármaco y, por lo general, sin efecto sobre la visión.*
Trastornos cardíacos					
					Torsades de pointes.

Nota: Por espacio se allega anexo de tabla de reacciones adversas ANEXO 1. En esta sección sólo Se reorganiza la información en una tabla acorde a la frecuencia de ocurrencia de éstas y se adiciona:

Hipotensión postural

Síndrome de abstinencia del fármaco en neonatos

Se han informado arritmias cardíacas, incluidas arritmias ventriculares y arritmias auriculares, bloqueo a-v, taquicardia ventricular, que puede causar fibrilación ventricular o paro cardíaco, durante el tratamiento neuroléptico con fenotiacina, posiblemente relacionado con la administración de la dosis.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacciones

Interacciones Medicamentosas: Combinaciones que Requieren Precaución:

Metabolismo del citocromo P-450 2D6: la levomepromazina y sus metabolitos no hidroxilados son inhibidores del citocromo P-450 2D6 (CYP2D6). La coadministración de levomepromazina y drogas que son metabolizadas principalmente por el sistema enzimático CYP2D6, puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de estas drogas. Monitorear los pacientes por reacciones adversas dosis- dependientes asociadas con sustratos CYP2D6 como amitriptilina / amitriptilinoxido.

Medicamentos que reducen el umbral de las convulsiones:

La utilización concomitante de medicamentos proconvulsivos, o que bajan el umbral de las convulsiones, deberá ponderarse cuidadosamente en razón de la gravedad del riesgo en que se incurre. Estos medicamentos están representados principalmente por la mayor parte de los antidepresivos (imipramínicos, inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina), los neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas), la cloroquina, la mefloquina, el bupropion, tramadol.

Medicamentos sedantes:

Es preciso tener en cuenta el hecho de que numerosos medicamentos o sustancias pueden potenciar sus efectos depresivos sobre el sistema nervioso central y contribuir a disminuir la atención. Se trata de los derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos, y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos diferentes a las benzodiazepinas (por ejemplo el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, imipramina), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos centrales, baclofeno y talidomida.

Medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes.

Este problema del ritmo cardiaco grave puede ser provocado por varios medicamentos, antiarrítmicos o no. La hipocalcemia (ver Medicamentos que causan hipocalcemia) es un factor de riesgo, lo mismo que la bradicardia (ver Medicamentos que causan bradicardia) o una prolongación preexistente del intervalo QT, congénito o adquirido.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos en cuestión son principalmente los antiarrítmicos de clases I y III, ciertos neurolépticos.

En lo que se refiere a la eritromicina, la espiramicina y la vincamina, solo las formas administradas por vía intravenosa son susceptibles de esta interacción. La utilización de un medicamento causante de torsades de pointes con otro medicamento que tiene el mismo efecto está contraindicada por regla general. Sin embargo, la metadona así como ciertas subclases son la excepción a esta regla:

- Los antiparasitarios halofantrina, lumefantrina, pentamidina, solamente son desaconsejables con otros causantes de torsades de pointes.
- Los neurolépticos susceptibles de causar torsades de pointes son igualmente desaconsejables, y contraindicados con otros agentes causantes de torsades de pointes.

Medicamentos contraindicados:

Ver contraindicaciones:

- Dopaminérgicos no antiparkinsonianos (cabergolina, quinagolida): antagonismo recíproco del antagonismo dopaminérgico y de los neurolépticos. El síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos deben tratarse con un agente anticolinérgico en lugar de un dopaminérgico.

Medicamentos No Aconsejados:

Ver Advertencias/Precauciones de Uso:

- Dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Antagonismo mutuo entre dopaminérgicos y neurolépticos. Los dopaminérgicos pueden causar o agravar los trastornos psicóticos. Si se requiere tratamiento con neurolépticos en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con dopaminérgicos, este último se debe reducir gradualmente (la interrupción repentina los agentes dopaminérgicos expone al paciente a un riesgo de “síndrome neuroléptico maligno”).
- Existe un mayor riesgo de arritmias cuando los antipsicóticos se usan de forma concomitante con medicamentos que prolongan el QT (incluidos determinados medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos y otros antipsicóticos) y los medicamentos que causan un desequilibrio electrolítico.

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Otros medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes (antiarrítmicos de clase Ia [quinidina, hidroquinidina, disopiramida] y de clase III [amiodarona, sotalol, dofetilida y butilida], y otros medicamentos tales como bepridil, cisaprida, difenamil, eritromicina IV, moxifloxacina, espiramicina IV: riesgo de aumento de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes.
- Otros neurolépticos susceptibles de causar torsades de pointes (amilsuprida, clorpromazina, ciamemazina, droperidol, flufenazina, propericiazina, haloperidol, pimozida, pipamperona, pipotiazina, sertindol, sulpirida, sultoprida, tiaprida): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes.
- Antiparasitarios susceptibles de causar torsades de pointes (halofantrina, lumefrantina, pentamidina): mayor riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Si es posible, se debe interrumpir el azol antimicótico. Si no se puede evitar la asociación, hay que hacer el control previo del QT y vigilancia del EKG.
- Consumo de alcohol: el alcohol aumenta el efecto sedante de los neurolépticos. La alteración de la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la operación de máquinas. Se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
- Levodopa: antagonismo recíproco de la levodopa y de los neurolépticos. En el paciente con enfermedad de Parkinson se deben utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- Antiparkinsonianos dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapona, lisurita, pergolida, pirivedil, pramipexol, ropinirol, selegilina) en el paciente con enfermedad de Parkinson: antagonismo recíproco del dopaminérgico y los neurolépticos. El dopaminérgico puede provocar o agravar los problemas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- sicóticos. En caso de necesidad de un tratamiento con neurolépticos en el paciente con enfermedad de Parkinson tratado con dopaminérgicos, estos últimos deben disminuirse progresivamente hasta la suspensión (su suspensión abrupta expone a un riesgo de síndrome neuroléptico maligno).
- Metadona: Aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular principalmente de torsades de pointes.

Medicamentos que requieren precauciones de uso:

- Betabloqueadores en insuficiencia cardiaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Además, efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, principalmente ortostática (efecto aditivo). Vigilancia clínica y electrocardiográfica.
- Agentes que causan bradicardia (principalmente antiarrítmicos de clase I a, betabloqueadores, ciertos antiarrítmicos de clase III, ciertos antagonistas del calcio, digitálicos, pilocarpina, anticolinesterásicos): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Vigilancia clínica y electrocardiográfica.
- Agentes que causan hipocalcemia (diuréticos que causan hipocalcemia, solos o asociados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B por vía IV): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular principalmente torsades de pointes. Corregir la hipocalcemia antes de administrar el producto y realizar una vigilancia clínica, electrolítica y electrocardiográfica.
- Tópicos gastrointestinales, antiácidos y carbón (para las tabletas y la solución bebible): disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Tomar los tópicos gastrointestinales, los antiácidos, o el carbón distanciados de los neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, si es posible).

Tener en cuenta:

- Antihipertensivos: aumento de riesgo de hipotensión, principalmente ortostática.
- Betabloqueadores (salvo el esmolol, el sotalol y los betabloqueadores utilizados

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en la insuficiencia cardiaca): efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión hipostática (efecto aditivo).
- Derivados nitrados y similares: riesgos mayores de hipotensión, principalmente ortostática.
 - Medicamentos que reducen la presión arterial: Mayores efectos antihipertensivo y un mayor riesgo de hipotensión postural (efectos acumulados).
 - Guanetidina: Inhibición del efecto antihipertensivo de guanetidina (inhibición de consumo de guanetidina en fibra simpática, su sitio de acción).
 - Medicamentos atropínicos: Tener en cuenta el hecho de que las sustancias atropínicas pueden sumar sus efectos indeseables y provocar más fácilmente retención urinaria, aumento agudo del glaucoma, estreñimiento, resequedad de la boca, etc. Los diversos medicamentos atropínicos están representados por los antidepresivos imipramínicos, la mayor parte de los antihistamínicos H1 atropínicos, los antiparkinsonianos anticolinérgicos, los antiespasmódicos atropínicos, la disopiramida, los neurolépticos fenotiacínicos, así como la clozapina.
 - Las acciones de los depresores del SNC de los agentes neurolépticos pueden intensificarse (aditivamente) por el consumo de alcohol, barbitúricos y otros sedantes. Puede producirse depresión respiratoria. La insuficiencia del estado de alerta puede hacer que sea peligroso conducir vehículos o utilizar máquinas. Evite el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Litio: Riesgo de aparición de los síntomas neuropsiquiátricos indicativos de un síndrome neuroléptico maligno o de intoxicación por litio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir Versión GLU V10 LRC -19 de Diciembre 2014. Revisión Enero de 2015**

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la levomepromazina, a las fenotiazinas o alguno de los demás componentes.
- Depresión central o coma particularmente causada por alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Riesgo de retención urinaria relacionada con problemas uretrales o prostáticos.
- Antecedente de agranulocitosis.
- Dopaminérgicos no antiparkinsonianos (carbegolina, quinagolida): ver interacciones.

Advertencias y Precauciones de Uso

Advertencias:

- Todo paciente debe informar a su médico tratante acerca de la aparición de fiebre, infecciones y angina. Se sugiere realizar un hemograma al paciente y en caso de presentar anormalidades como leucocitosis, o neutropenia, se debe interrumpir el tratamiento.
- Síndrome neuroléptico maligno: En caso de hipertermia inexplicable, es necesario suspender el tratamiento, porque este signo puede ser uno de los elementos del síndrome neuroléptico maligno descrito con los neurolépticos (palidez, hipertermia, alteraciones vegetativas, alteración de la conciencia, rigidez muscular).

Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad de la presión arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir, por tanto, signos precoces del síndrome. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrático, parece haber algunos factores de riesgo predisponentes como, por ejemplo deshidratación o síndromes cerebrales orgánicos. Se han informado muy pocos casos de enterocolitis necrotizante potencialmente mortal.

- SINOGAN® debe evitarse en el hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, hipertrofia prostática.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de la disquinesia tardía, incluso en dosis bajas, especialmente en los niños y los ancianos.**
Prolongación del intervalo QT: Las fenotiazinas neurolépticas pueden potenciar la prolongación del intervalo QT, la cual acrecienta el riesgo de aparición de arritmias ventriculares serias del tipo torsades de pointes, las cuales pueden causar la muerte (muerte súbita). La prolongación del intervalo QT se exagera, en particular, ante la presencia de bradicardia, hipocalcemia o prolongaciones congénitas o adquiridas inducidas por fármacos. Si la situación clínica lo permite, se deben realizar evaluaciones médicas y de laboratorio a fin de descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con un neuroléptico y según se considere necesario durante el tratamiento.
- **Accidente cerebrovascular:**
En estudios clínicos aleatorizados versus placebo llevados a cabo en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertos medicamentos antipsicóticos atípicos, se ha observado un aumento de tres veces en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo de aumento de dicho riesgo. No es posible descartar un aumento del riesgo con otros agentes antipsicóticos en otras poblaciones de pacientes. Sinogan® deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo de accidente cerebrovascular.
- **Pacientes ancianos con demencia:** Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un aumento del riesgo de muerte. En el análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría de pacientes que recibían medicamentos antipsicóticos atípicos revelaron un riesgo de muerte, en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte con relación a los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron

Acta No. 14 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser de origen cardiovascular (p.ej.: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (p.ej.: neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, igual que sucede con los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta qué punto el aumento de la mortalidad en los estudios observacionales puede ser atribuido a los medicamentos antipsicóticos en comparación con una o más características de los pacientes.

- **Tromboembolismo venoso:**
Se ha informado de casos de tromboembolismo venoso, algunas veces mortal, con medicamentos antipsicóticos. Por esto, SINOGAN[®] debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo de tromboembolismo.
- Salvo en situaciones excepcionales, este medicamento no se debe utilizar en caso de enfermedad de Parkinson.
- La presencia de íleo paralítico, que se puede sospechar en caso de distensión y dolor abdominal, impone una actuación de emergencia.
- No se aconseja tomar este medicamento en asociación con alcohol, levodopa, medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos, antiparasitarios susceptibles de producir torsades de pointes, metadona, otros neurolépticos y medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes.
- **Tabletas:**
En razón de la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa, o déficit de lactasa. Este medicamento se puede administrar en caso de enfermedad celiaca.
- **Solución bebible:**
En razón de la presencia de sacarosa, este medicamento está contraindicado en caso de la intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa, o déficit de sacarasa-

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



isomaltasa.

En los niños, debido al impacto cognitivo, se recomienda un examen clínico anual para evaluar las capacidades de aprendizaje. La dosificación se adaptará regularmente en función de la afección clínica del niño. El uso en niños menores de 6 años de edad debe ser en situaciones excepcionales en un entorno especializado únicamente.

Precauciones de uso:

- **La levopromazina puede disminuir el umbral epiléptico y debe ser usado con precaución en pacientes epilépticos.**
- **La ocurrencia de crisis convulsivas impone la suspensión estricta del tratamiento en;**
 - ✓ **En el sujeto anciano que presenta:**
 - **una sensibilidad mayor a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales.**
 - **un estreñimiento crónico (riesgo de íleo paralítico)**
 - **una eventual hipertrofia prostática.**
 - ✓ **En los pacientes con afecciones cardiovasculares, en razón de los efectos quinidínicos, taquicardizantes e hipotensores de esta clase de productos.**
 - ✓ **En caso de insuficiencia hepática y/o renal grave, en razón del riesgo de acumulación.**
- **Precaución en pacientes con arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares o hepáticas, feocromocitoma, taquicardia, insuficiencia cardíaca, epilepsia o parkinsonismo. Precaución en pacientes en riesgo de retención urinaria debida a problemas uretrales o prostáticos y con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.**
- **Se han informado casos de hiperglicemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con SINOGAN®. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes que vayan a ser tratados con SINOGAN® deben tener una vigilancia adecuada de la glucemia durante el tratamiento.**
- **Solución bebible:**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene 16% de volumen de etanol (alcohol), es decir hasta 97mg por dosis de 40 gotas de solución (correspondiente a 40 mg del principio activo), lo que es equivalente a 3,2 mL de cerveza, 1,33 mL de vino por dosis.

La utilización de este medicamento es peligrosa en los sujetos alcohólicos o personas que tomen medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento, además debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en período de lactancia, y en los grupos de alto riesgo como los que tienen insuficiencia hepática o los epilépticos. En el comienzo del tratamiento con SINOGAN®, se deben realizar pruebas de la función hepática. Durante el tratamiento prolongado, deben realizarse pruebas de seguimiento al menos cada 6-12 meses.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

El mantenimiento de un buen equilibrio psíquico de la madre es aconsejable durante todo el embarazo con el fin de evitar la descompensación. Si es necesario tomar medicamentos para asegurar este equilibrio, se debe iniciar o proseguir en la dosis eficaz durante todo el embarazo.

El análisis de los embarazos expuestos no ha revelado ningún efecto de malformación particular de la levomepromazina.

Los neurolépticos inyectables utilizados en situaciones de emergencia pueden provocar hipotensión en la madre.

Los siguientes efectos han sido reportados (en estudios de vigilancia post-mercadeo) en neonatos expuestos a las fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo:

- **Grados variados de alteraciones respiratorias que varían desde taquipnea hasta insuficiencia respiratoria, bradicardia e hipotonía, con mayor frecuencia cuando se administran conjuntamente otros medicamentos como psicotrópicos y antimuscarínicos;**
- **Signos relacionados con los propiedades atropínicas de las fenotiazinas como íleo meconial, retraso del tránsito del meconio, dificultades iniciales para la alimentación, distensión abdominal y taquicardia;**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales que incluyen temblor e hipertensión, somnolencia, agitación. Se recomienda realizar el seguimiento y tratamiento adecuados del recién nacido de una mujer que recibe SINOGAN[®].

Los datos de estudios epidemiológicos disponibles en niños expuestos en el útero a SINOGAN[®] no puede excluir el riesgo de malformaciones congénitas. Por lo tanto no se recomienda el uso de SINOGAN[®] durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, al menos que los beneficios sean mayores al potencial de riesgo.

La solución bebible que contiene alcohol no se aconseja en mujeres embarazadas. Se recomienda utilizar cualquier otra forma farmacéutica que no contenga alcohol.

Lactancia:

La levomepromazina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con SINOGAN[®], teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

Los estudios disponibles en animales son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva, sin embargo, los datos de animales disponibles no han demostrado un efecto teratogénico.

En los seres humanos, debido a la interacción con los receptores de dopamina, la levomepromazina puede causar hiperprolactinemia que puede estar asociada con alteración de la fertilidad de la mujer. Algunos datos sugieren que el tratamiento con levomepromazina se asocia con trastornos de la fertilidad en el hombre

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables (Reacciones Adversas)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La siguiente frecuencia CIOMS es utilizada, cuando aplica:

Muy frecuente: $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro

$\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raro $< 0,01\%$; no conocido (no puede estimarse con la información disponible).

Se han reportado casos aislados de muerte súbita, con posibles causas de origen cardíaco, así como casos de muerte súbita inexplicable, en pacientes que reciben neurolépticos como fenotiazinas.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y de sistema linfático					
					Agranulocitosis, leucocitopenia*
Trastornos endocrinos					
					Trastornos de la termorregulación, hiperprolactinemia que puede causar galactorrea, ginecomastia, amenorrea, impotencia, frigidez.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
					Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (consulte precauciones), hiponatremia (consulte precauciones), secreción inadecuada de ADH
Trastornos psiquiátricos					
					Estados de confusión, delirio, indiferencia, reacciones de ansiedad, cambios en el estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso					
		Convulsiones			Parkinsonismo (con prolongación de dosis alta) Sedación o somnolencia, más pronunciadas en el inicio del tratamiento Disquinesia temprana (torticólis espasmódica, crisis oculogírica, trismus, etc.) Disquinesia tardía que se produce durante el tratamiento a largo plazo. La disquinesia tardía puede ocurrir después de que el agente neuroléptico se retira y se resuelve después de la reexposición o si se aumenta la dosis. Los agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos no tienen ningún efecto y es posible que causen exacerbación. Síndrome extrapiramidal: - aquinesia con o sin hipertonía, parcialmente aliviada con agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos - movimientos hipertónicos hiperquinéticos, excitación del motor - acatisia Síndrome neuroléptico maligno (consulte precauciones) Efectos anticolinérgicos, como el íleo paralítico, riesgo de retención urinaria, boca seca, estreñimiento, trastornos de la acomodación Hipotensión ortostática
Trastornos oculares					
					Depósitos amarronados en el segmento anterior del ojo causado por una acumulación del fármaco y, por lo general, sin efecto sobre la visión.*
Trastornos cardíacos					
					Torsades de pointes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: Por espacio se allega anexo de tabla de reacciones adversas ANEXO 1. En esta sección sólo se reorganiza la información en una tabla acorde a la frecuencia de ocurrencia de éstas y se adiciona:

Hipotensión postural

Síndrome de abstinencia del fármaco en neonatos

Se han informado arritmias cardíacas, incluidas arritmias ventriculares y arritmias auriculares, bloqueo a-v, taquicardia ventricular, que puede causar fibrilación ventricular o paro cardíaco, durante el tratamiento neuroléptico con fenotiacina, posiblemente relacionado con la administración de la dosis.

Nuevas interacciones

Interacciones

Interacciones Medicamentosas: Combinaciones que Requieren Precaución: Metabolismo del citocromo P-450 2D6: la levomepromazina y sus metabolitos no hidroxilados son inhibidores del citocromo P-450 2D6 (CYP2D6). La coadministración de levomepromazina y drogas que son metabolizadas principalmente por el sistema enzimático CYP2D6, puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de estas drogas. Monitorear los pacientes por reacciones adversas dosis-dependientes asociadas con sustratos CYP2D6 como amitriptilina / amitriptilínóxido.

Medicamentos que reducen el umbral de las convulsiones:

La utilización concomitante de medicamentos proconvulsivos, o que bajan el umbral de las convulsiones, deberá ponderarse cuidadosamente en razón de la gravedad del riesgo en que se incurre. Estos medicamentos están representados principalmente por la mayor parte de los antidepresivos (imipramínicos, inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina), los neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas), la cloroquina, la mefloquina, el bupropion, tramadol.

Medicamentos sedantes:

Es preciso tener en cuenta el hecho de que numerosos medicamentos o sustancias pueden potenciar sus efectos depresivos sobre el sistema

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nervioso central y contribuir a disminuir la atención. Se trata de los derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos, y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos diferentes a las benzodiazepinas (por ejemplo el meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, imipramina), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos centrales, baclofeno y talidomida.

Medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes.

Este problema del ritmo cardiaco grave puede ser provocado por varios medicamentos, antiarrítmicos o no. La hipocalemia es un factor de riesgo, lo mismo que la bradicardia o una prolongación preexistente del intervalo QT, congénito o adquirido.

Los medicamentos en cuestión son principalmente los antiarrítmicos de clases I y III, ciertos neurolépticos.

En lo que se refiere a la eritromicina, la espiramicina y la vincamina, solo las formas administradas por vía intravenosa son susceptibles de esta interacción. La utilización de un medicamento causante de torsades de pointes con otro medicamento que tiene el mismo efecto está contraindicada por regla general. Sin embargo, la metadona así como ciertas subclases son la excepción a esta regla:

- Los antiparasitarios halofantrina, lumefantrina, pentamidina, solamente son desaconsejables con otros causantes de torsades de pointes.
- Los neurolépticos susceptibles de causar torsades de pointes son igualmente desaconsejables, y contraindicados con otros agentes causantes de torsades de pointes.

Medicamentos contraindicados:

Ver contraindicaciones:

- Dopaminérgicos no antiparkinsonianos (cabergolina, quinagolida): antagonismo recíproco del antagonismo dopaminérgico y de los neurolépticos. El síndrome extrapiramidal inducido por neurolépticos deben tratarse con un agente anticolinérgico en lugar de un dopaminérgico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos No Aconsejados:
Ver Advertencias/Precauciones de Uso:

- **Dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.**
- **Antagonismo mutuo entre dopaminérgicos y neurolépticos.** Los dopaminérgicos pueden causar o agravar los trastornos psicóticos. Si se requiere tratamiento con neurolépticos en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con dopaminérgicos, este último se debe reducir gradualmente (la interrupción repentina los agentes dopaminérgicos expone al paciente a un riesgo de “síndrome neuroléptico maligno”).
- **Existe un mayor riesgo de arritmias cuando los antipsicóticos se usan de forma concomitante con medicamentos que prolongan el QT (incluidos determinados medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos y otros antipsicóticos) y los medicamentos que causan un desequilibrio electrolítico.**
- **Otros medicamentos susceptibles de causar torsades de pointes (antiarrítmicos de clase Ia [quinidina, hidroquinidina, disopiramida] y de clase III [amiodarona, sotalol, dofetilida y butilida], y otros medicamentos tales como bepridil, cisaprida, difenamil, eritromicina IV, moxifloxacina, espiramicina IV: riesgo de aumento de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes.**
- **Otros neurolépticos susceptibles de causar torsades de pointes (amilsuprida, clorpromazina, ciamemazina, droperidol, flufenazina, propericiazina, haloperidol, pimozida, pipamperona, pipotiazina, sertindol, sulpirida, sultoprida, tiaprida): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes.**
- **Antiparasitarios susceptibles de causar torsades de pointes (halofantrina, lumefrantina, pentamidina): mayor riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Si es posible, se debe interrumpir el azol antimicótico. Si no se puede evitar la asociación, hay que hacer el control previo del QT y vigilancia del EKG.**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Consumo de alcohol:** el alcohol aumenta el efecto sedante de los neurolépticos. La alteración de la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la operación de máquinas. Se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
- **Levodopa:** antagonismo recíproco de la levodopa y de los neurolépticos. En el paciente con enfermedad de Parkinson se deben utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- **Antiparkinsonianos dopaminérgicos** (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapona, lisurita, pergolida, pirivedil, pramipexol, ropinirol, selegilina) en el paciente con enfermedad de Parkinson: antagonismo recíproco del dopaminérgico y los neurolépticos. El dopaminérgico puede provocar o agravar los problemas
- **sicóticos.** En caso de necesidad de un tratamiento con neurolépticos en el paciente con enfermedad de Parkinson tratado con dopaminérgicos, estos últimos deben disminuirse progresivamente hasta la suspensión (su suspensión abrupta expone a un riesgo de síndrome neuroléptico maligno).
- **Metadona:** Aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular principalmente de torsades de pointes.

Medicamentos que requieren precauciones de uso:

- **Betabloqueadores en insuficiencia cardiaca** (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Además, efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, principalmente ortostática (efecto aditivo). Vigilancia clínica y electrocardiográfica.
- **Agentes que causan bradicardia** (principalmente antiarrítmicos de clase I a, betabloqueadores, ciertos antiarrítmicos de clase III, ciertos antagonistas del calcio, digitálicos, pilocarpina, anticolinesterásicos): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular, principalmente torsades de pointes. Vigilancia clínica y electrocardiográfica.

Acta No. 14 de 2019 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Agentes que causan hipocalcemia (diuréticos que causan hipocalcemia, solos o asociados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B por vía IV): aumento del riesgo de problemas del ritmo ventricular principalmente torsades de pointes. Corregir la hipocalcemia antes de administrar el producto y realizar una vigilancia clínica, electrolítica y electrocardiográfica.
- Tópicos gastrointestinales, antiácidos y carbón (para las tabletas y la solución bebible): disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Tomar los tópicos gastrointestinales, los antiácidos, o el carbón distanciados de los neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, si es posible).

Tener en cuenta:

- Antihipertensivos: aumento de riesgo de hipotensión, principalmente ortostática.
- Betabloqueadores (salvo el esmolol, el sotalol y los betabloqueadores utilizados en la insuficiencia cardíaca): efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión hipostática (efecto aditivo).
- Derivados nitrados y similares: riesgos mayores de hipotensión, principalmente ortostática.
- Medicamentos que reducen la presión arterial: Mayores efectos antihipertensivo y un mayor riesgo de hipotensión postural (efectos acumulados).
- Guanetidina: Inhibición del efecto antihipertensivo de guanetidina (inhibición de consumo de guanetidina en fibra simpática, su sitio de acción).
- Medicamentos atropínicos: Tener en cuenta el hecho de que las sustancias atropínicas pueden sumar sus efectos indeseables y provocar más fácilmente retención urinaria, aumento agudo del glaucoma, estreñimiento, resequedad de la boca, etc. Los diversos medicamentos atropínicos están representados por los antidepresivos imipramínicos, la mayor parte de los antihistamínicos H1 atropínicos, los antiparkinsonianos anticolinérgicos, los antiespasmódicos atropínicos, la disopiramida, los neurolépticos fenotiazínicos, así como la clozapina.
- Las acciones de los depresores del SNC de los agentes neurolépticos pueden intensificarse (aditivamente) por el consumo de alcohol, barbitúricos y otros sedantes. Puede producirse depresión respiratoria. La insuficiencia del estado de alerta puede hacer que sea peligroso

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

conducir vehículos o utilizar máquinas. Evite el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Litio: Riesgo de aparición de los síntomas neuropsiquiátricos indicativos de un síndrome neuroléptico maligno o de intoxicación por litio.

3.1.14.4. MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20181110130 / 20191010446
Fecha : 22/01/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica: Dispositivo intrauterino

Indicaciones:

Anticoncepcion menorragia idiopatica y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

- Embarazo conocido o sospechado;
- Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
- Infección del aparato genital inferior;
- Endometritis posparto;
- Aborto infectado en los últimos tres meses;
- Cervicitis;
- Displasia cervical;
- Malignidad uterina o cervical;
- Tumores dependientes de progestágenos;
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
- Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012635 emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.6.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 19
- Información para Prescribir Versión 19

Nuevas contraindicaciones

- Embarazo conocido o sospechado;
- Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
- Infección del aparato genital inferior;
- Endometritis posparto;
- Aborto infectado en los últimos tres meses;
- Cervicitis;
- Displasia cervical;
- Malignidad uterina o cervical;
- Tumores dependientes de progestágenos;
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
- Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
- Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- Enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración'. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/ manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando el Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presenten irregularidades hemorrágicas.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Se debe

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un Mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo.

Se debe instruir a la mujer sobre el modo de controlar los hilos de Mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6- 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%. El riesgo absoluto de embarazo



ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena.

La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<1/100), raras ($\geq 1/10,000$ a <1/1,000) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año. Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 2: reacciones adversas al fármaco”

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos de otros medicamentos sobre Mirena

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales. Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia de Mirena, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel:

Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzima), por ejemplo:

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 19**
- **Información para Prescribir Versión 19**

Nuevas contraindicaciones

- **Embarazo conocido o sospechado;**
- **Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infección del aparato genital inferior;
- Endometritis posparto;
- Aborto infectado en los últimos tres meses;
- Cervicitis;
- Displasia cervical;
- Malignidad uterina o cervical;
- Tumores dependientes de progestágenos;
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
- Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
- Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- Enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- **No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.**
- **La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.**

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración' Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/ manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando el Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades hemorrágicas.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

Un Mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo.

Se debe instruir a la mujer sobre el modo de controlar los hilos de Mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6- 2.5) por cada 1000 colocaciones.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación. Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con

Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante



el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado.

Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena.

La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y el 67% sangrado irregular después de la inserción posmenstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Concomitantemente, amenorrea se experimentó en el 0% y sangrado poco frecuente en el 11%

durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se

resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 2: reacciones adversas al fármaco”

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



****Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"**

*****Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual. Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han comunicado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida).

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena:

Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una crisis en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Mirena

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales. Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia de Mirena, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel:

Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzima), por ejemplo:

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

**3.1.14.5. MACRODANTINA® CÁPSULAS 50 mg
MACRODANTINA® CÁPSULAS 100 mg**

Expediente : 20067562 / 20064093
Radicado : 20181206509 / 20181206512
Fecha : 08/10/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada cápsula contiene 50 mg de Nitrofurantoina Macrocrisales
- Cada cápsula contiene 100 mg de Nitrofurantoina Macrocrisales

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento y profilaxis específicos de infecciones del tracto urinario agudas no complicadas de tracto urinario bajo causadas por cepas sensibles de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos
- tratamiento de bacteriuria asintomática en embarazadas
- tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo en embarazadas
- tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo asociadas a catéter vesical
- profilaxis antibiótica por trastornos anatómicos o funcionales del tracto urinario
- profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico o incontinencia urinaria

Contraindicaciones:

Macroantina® está contraindicada en los siguientes casos:

Pacientes embarazadas a término (38-42 semanas de gestación), durante el parto y el trabajo de parto, o cuando el inicio del parto es inminente. Existe posibilidad de anemia hemolítica en el feto/neonato debido a la inmadurez de los sistemas de enzimas eritrocitarias (inestabilidad del glutatión).

- neonatos menores de un mes de edad, debido a la posibilidad de anemia hemolítica.
- mujeres en período de lactancia con neonatos menores de un mes de edad o durante la lactancia de bebés con deficiencia de enzimas eritrocitarias conocida o sospechada.
- anuria, oliguria y empeoramiento de la función renal (depuración de creatinina inferior a 60 ml por minuto o elevado nivel sérico de creatinina clínicamente significativo) debido al riesgo de toxicidad de la nitrofurantoína.
- porfiria aguda por deficiencia de g6pd.
- en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada a macroantina®.
- pacientes con hipersensibilidad conocida a la nitrofurantoína o a alguno de los excipientes del producto.
- macroantina®, cápsulas está contraindicada en niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones especiales:

precauciones:

- advertir a los pacientes de no utilizar preparaciones de antiácidos que contengan trisilicato de magnesio mientras toman macroantina® (ver la sección interacciones).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, inclusive macrodantina®, solo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas. Macrodantina® no está indicada para tratar infecciones virales (por ejemplo, una gripe común). Al recetar macrodantina® para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que si bien es habitual que se sienta mejor en las primeras etapas del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica. Omitir dosis o no completar todo el curso del tratamiento puede disminuir la efectividad inmediata y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas con macrodantina® u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.
- puesto que las condiciones preexistentes pueden ocultar las reacciones adversas, macrodantina® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar, disfunción hepática, trastornos neurológicos y diátesis alérgica.
- macrodantina® debe administrarse con precaución en los pacientes con anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, condiciones debilitantes y deficiencia de vitamina b (particularmente, de folato).
- los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de hepatitis (en particular, con el uso a largo plazo). Macrodantina® debe interrumpirse si se presentan síndromes hepáticos no explicables de otra manera.
- la orina puede presentar un color amarillo o castaño después de tomar nitrofurantoína. Los pacientes tratados con nitrofurantoína son susceptibles a presentar valores falsos positivos de glucosa urinaria (en los análisis de sustancias reductoras).
- anemia hemolítica: se han presentado informes de anemia hemolítica debido a hipersensibilidad a la nitrofurantoína (aparentemente, la hemólisis es secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de los eritrocitos de los pacientes afectados); anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y anemia megaloblástica.
- Macrodantina® debe interrumpirse ante la aparición de signos de hemólisis en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa sospechada. Luego de interrumpir el uso del medicamento, los valores del recuento hematológico recuperan los niveles normales.
- Está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la nitrofurantoína así como en los pacientes con deficiencia de g6pd (ver la sección contraindicaciones).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neuropatía periférica: se han presentado neuropatía periférica y susceptibilidad a la neuropatía periférica, que pueden tornarse graves o irreversibles, en los pacientes tratados con nitrofurantoína. Esta condición puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse ante los primeros signos de afección neural (parestesia). La existencia de anemia previa aumenta el riesgo de neuropatía periférica potencialmente fatal.
- Reacciones pulmonares: se han observado reacciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas en pacientes tratados con nitrofurantoína. En general, las reacciones pulmonares agudas se presentan dentro de la primera semana de tratamiento y se revierten con la interrupción del tratamiento. Las reacciones pulmonares agudas comúnmente se manifiestan mediante fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar con consolidación o derrame pleural en las radiografías de tórax y eosinofilia. En las reacciones pulmonares subagudas, la fiebre y la eosinofilia se presentan con menor frecuencia que en las reacciones agudas. Las reacciones pulmonares crónicas rara vez se presentan en los pacientes que han recibido tratamiento continuo durante seis meses o más, y son más comunes en los pacientes de edad avanzada. Se han presentado alteraciones en los ecg asociadas a reacciones pulmonares. Los síntomas menores, como fiebre, escalofríos, tos y disnea, pueden ser significativos.
- Rara vez se han informado colapso y cianosis. La gravedad de las reacciones pulmonares crónicas y el grado de resolución parecen estar relacionados con la duración del tratamiento después de la aparición de los primeros signos clínicos. Es importante reconocer los síntomas tan pronto como sea posible.
- La función pulmonar puede verse afectada de manera permanente, incluso después de interrumpir la terapia. función renal: existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina; por lo tanto, se debe monitorear la velocidad de filtración glomerular (gfr) del paciente. el medicamento está contraindicado en pacientes con anuria, oliguria o disminución de la función renal (ver la sección contraindicaciones).
- Colitis pseudomembranosa: se han presentado informes esporádicos de colitis pseudomembranosa con el uso de nitrofurantoína. Los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante el tratamiento antimicrobiano o después de finalizarlo. Interferencia con los análisis de laboratorio: la nitrofurantoína puede causar una reacción falso positiva o valores elevados de bilirubina, nitrógeno ureico en sangre, nitrógeno no proteico, así como valores elevados en la determinación de creatina y creatinina, glucosa (técnica de benedict), fosfatasa alcalina, cefalina colesterol, turbidez del timol, sgpt y sgpt.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Antiácidos: los antiácidos que contienen trisilicato de magnesio reducen la absorción del medicamento cuando se administran concomitantemente con macrodantina®.

Agentes uricosúricos: los agentes uricosúricos, como el probenecid, pueden inhibir la secreción tubular renal de nitrofurantoína y aumentar la toxicidad debido al aumento de los niveles séricos.

La disminución de los niveles urinarios puede afectar la eficacia del tratamiento.

Quinolonas: la nitrofurantoína antagoniza la acción antibacteriana in vitro de las quinolonas (ácido nalidíxico, norfloxacin, ácido oxolínico) y pierde la efectividad antiinfecciosa.

Anticonceptivos: la nitrofurantoína, al igual que otros antibacterianos, disminuye el nivel de estradiol o su efecto al alterar la flora intestinal (solo con las formas orales de la hormona). Existe un ligero riesgo de fracaso de los anticonceptivos.

Vacuna activa contra la fiebre tifoidea: la nitrofurantoína disminuye los efectos de la vacuna activa contra la fiebre tifoidea mediante antagonismo farmacodinámico. La combinación tiene altas probabilidades de causar interacciones graves o potencialmente mortales. La vacuna antibacteriana activa debe administrarse después de completar la terapia. La nitrofurantoína no es compatible con las siguientes soluciones: cloruro de amonio, anfotericina b, fosfato de codeína, dextrosa en solución ringer lactato, soluciones de dextrosa con ácido ascórbico y complejo b, cloruro de calcio y clorhidrato de tetraciclina, polimixina b, meperidina, vancomicina, kanamicina, alcohol etílico, ácido nalidíxico.

Efectos colaterales trastornos gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sialadenitis, pancreatitis, colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepato biliares: hepatitis (inclusive ictericia colestasica y hepatitis activa).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar (con consolidación o derrame pleural).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia aplástica.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: confusión, depresión, neuritis óptica, dolor de cabeza, mareos, nistagmo, somnolencia, vértigo y neuropatía periférica, aumento benigno de la presión intracraneal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme (inclusive síndrome de stevens-johnson), erupción maculopapular, erupción eritematosa o eczema, prurito, urticaria o angioedema, alopecia y síndrome pseudolupus.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: astenia, fiebre, escalofríos, malestar general.

Trastornos psiquiátricos: síntomas psiquiátricos y sobre la conducta.

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 contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto Versión 20151118 Mod
- Información para Prescribir Versión CCDS 9066-00 Mod

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales:

Advertencias y precauciones [21-22]

- Advertir a los pacientes de no utilizar preparaciones de antiácidos que contengan trisilicato de magnesio mientras toman Macroantina® (ver la sección Interacciones).
- Informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, inclusive Macroantina®, solo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas. Macroantina® no está indicada para tratar infecciones virales (por ejemplo, una gripe común). Al recetar Macroantina® para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que si bien es habitual que se sienta mejor en las primeras etapas del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica. Omitir dosis o no completar todo el curso del tratamiento puede

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminuir la efectividad inmediata y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas con Macroantina® u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

- Puesto que las condiciones preexistentes pueden ocultar las reacciones adversas, Macroantina® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar, disfunción hepática, trastornos neurológicos y diátesis alérgica.
- Macroantina® debe administrarse con precaución en los pacientes con anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, condiciones debilitantes y deficiencia de vitamina B (particularmente, de folato).
- Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de hepatitis (en particular, con el uso a largo plazo). Macroantina® debe interrumpirse si se presentan síndromes hepáticos no explicables de otra manera.
- La orina puede presentar un color amarillo o castaño después de tomar nitrofurantoína. Los pacientes tratados con nitrofurantoína son susceptibles a presentar valores falso positivos de glucosa urinaria (en los análisis de sustancias reductoras).
- No debe utilizarse nitrofurantoína en tratamientos de 6 meses o más, debido al riesgo de presentar reacciones adversas serias como: fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, hepatitis colestásica, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis fulminante, parestesias y neuropatía periférica.

Anemia hemolítica

Se han presentado informes de anemia hemolítica debido a hipersensibilidad a la nitrofurantoína (aparentemente, la hemólisis es secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de los eritrocitos de los pacientes afectados); anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y anemia megaloblástica. Macroantina® debe interrumpirse ante la aparición de signos de hemólisis en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa sospechada. Luego de interrumpir el uso del medicamento, los valores del recuento hematológico recuperan los niveles normales.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la nitrofurantoína así como en los pacientes con deficiencia de G6PD (ver la sección Contraindicaciones) [3].

Neuropatía periférica

Se han presentado neuropatía periférica y susceptibilidad a la neuropatía periférica, que pueden tornarse graves o irreversibles, en los pacientes tratados con nitrofurantoína. Esta condición puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse ante los primeros signos de afección neural (parestesia). [3,4, 17-20]

La existencia de anemia previa aumenta el riesgo de neuropatía periférica potencialmente fatal. [4]

Reacciones pulmonares

Se han observado reacciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas en pacientes tratados con nitrofurantoína.

En general, las reacciones pulmonares agudas se presentan dentro de la primera semana de tratamiento y se revierten con la interrupción del tratamiento. Las reacciones pulmonares agudas comúnmente se manifiestan mediante fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar con consolidación o derrame pleural en las radiografías de tórax y eosinofilia. En las reacciones pulmonares subagudas, la fiebre y la eosinofilia se presentan con menor frecuencia que en las reacciones agudas. [4]

Las reacciones pulmonares crónicas rara vez se presentan en los pacientes que han recibido tratamiento continuo durante seis meses o más, y son más comunes en los pacientes de edad avanzada. Se han presentado alteraciones en los ECG asociadas a reacciones pulmonares. Los síntomas menores, como fiebre, escalofríos, tos y disnea, pueden ser significativos. Rara vez se han informado colapso y cianosis. La gravedad de las reacciones pulmonares crónicas y el grado de resolución parecen estar relacionados con la duración del tratamiento después de la aparición de los primeros signos clínicos. Es importante reconocer los síntomas tan pronto como sea posible. La función pulmonar puede verse afectada de manera permanente, incluso después de interrumpir la terapia. [4]

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función renal

Existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina; por lo tanto, se debe monitorear la velocidad de filtración glomerular (GFR) del paciente.[4]

El medicamento está contraindicado en pacientes con anuria, oliguria o disminución de la función renal (ver la sección Contraindicaciones). [3]

Colitis pseudomembranosa

Se han presentado informes esporádicos de colitis pseudomembranosa con el uso de nitrofurantoína. Los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante el tratamiento antimicrobiano o después de finalizarlo. [5,6]

Interferencia con los análisis de laboratorio

La nitrofurantoína puede causar una reacción falso positiva o valores elevados de bilirubina, nitrógeno ureico en sangre, nitrógeno no proteico, así como valores elevados en la determinación de creatina y creatinina, glucosa (técnica de Benedict), fosfatasa alcalina, cefalina colesterol, turbidez del timol, SGOT y SGPT.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inserto Versión 20151118 Mod**
- **Información para Prescribir Versión CCDS 9066-00 Mod**

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales:

Advertencias y precauciones

- **Advertir a los pacientes de no utilizar preparaciones de antiácidos que contengan trisilicato de magnesio mientras toman Macrofantina®.**
- **Informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, inclusive Macrofantina®, solo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas.**

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Macroantina® no está indicada para tratar infecciones virales (por ejemplo, una gripe común). Al recetar Macroantina® para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que si bien es habitual que se sienta mejor en las primeras etapas del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica. Omitir dosis o no completar todo el curso del tratamiento puede disminuir la efectividad inmediata y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas con Macroantina® u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

- **Puesto que las condiciones preexistentes pueden ocultar las reacciones adversas, Macroantina® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar, disfunción hepática, trastornos neurológicos y diátesis alérgica.**
- **Macroantina® debe administrarse con precaución en los pacientes con anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, condiciones debilitantes y deficiencia de vitamina B (particularmente, de folato).**
- **Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de hepatitis (en particular, con el uso a largo plazo). Macroantina® debe interrumpirse si se presentan síndromes hepáticos no explicables de otra manera.**
- **La orina puede presentar un color amarillo o castaño después de tomar nitrofurantoína. Los pacientes tratados con nitrofurantoína son susceptibles a presentar valores falso positivos de glucosa urinaria (en los análisis de sustancias reductoras).**
- **No debe utilizarse nitrofurantoína en tratamientos de 6 meses o más, debido al riesgo de presentar reacciones adversas serias como: fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, hepatitis colestásica, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis fulminante, parestesias y neuropatía periférica.**

Anemia hemolítica

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado informes de anemia hemolítica debido a hipersensibilidad a la nitrofurantoína (aparentemente, la hemólisis es secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de los eritrocitos de los pacientes afectados); anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y anemia megaloblástica. Macrodantina® debe interrumpirse ante la aparición de signos de hemólisis en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa sospechada. Luego de interrumpir el uso del medicamento, los valores del recuento hematológico recuperan los niveles normales.

Está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la nitrofurantoína así como en los pacientes con deficiencia de G6PD.

Neuropatía periférica

Se han presentado neuropatía periférica y susceptibilidad a la neuropatía periférica, que pueden tornarse graves o irreversibles, en los pacientes tratados con nitrofurantoína. Esta condición puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse ante los primeros signos de afección neural (parestesia).

La existencia de anemia previa aumenta el riesgo de neuropatía periférica potencialmente fatal.

Reacciones pulmonares

Se han observado reacciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas en pacientes tratados con nitrofurantoína.

En general, las reacciones pulmonares agudas se presentan dentro de la primera semana de tratamiento y se revierten con la interrupción del tratamiento. Las reacciones pulmonares agudas comúnmente se manifiestan mediante fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar con consolidación o derrame pleural en las radiografías de tórax y eosinofilia. En las reacciones pulmonares subagudas, la fiebre y la eosinofilia se presentan con menor frecuencia que en las reacciones agudas.

Las reacciones pulmonares crónicas rara vez se presentan en los pacientes que han recibido tratamiento continuo durante seis meses o más, y son más comunes en los pacientes de edad avanzada. Se han presentado alteraciones en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los ECG asociadas a reacciones pulmonares. Los síntomas menores, como fiebre, escalofríos, tos y disnea, pueden ser significativos. Rara vez se han informado colapso y cianosis. La gravedad de las reacciones pulmonares crónicas y el grado de resolución parecen estar relacionados con la duración del tratamiento después de la aparición de los primeros signos clínicos. Es importante reconocer los síntomas tan pronto como sea posible. La función pulmonar puede verse afectada de manera permanente, incluso después de interrumpir la terapia.

Función renal

Existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina; por lo tanto, se debe monitorear la velocidad de filtración glomerular (GFR) del paciente.

El medicamento está contraindicado en pacientes con anuria, oliguria o disminución de la función renal.

Colitis pseudomembranosa

Se han presentado informes esporádicos de colitis pseudomembranosa con el uso de nitrofurantoína. Los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante el tratamiento antimicrobiano o después de finalizarlo.

Interferencia con los análisis de laboratorio

La nitrofurantoína puede causar una reacción falso positiva o valores elevados de bilirubina, nitrógeno ureico en sangre, nitrógeno no proteico, así como valores elevados en la determinación de creatina y creatinina, glucosa (técnica de Benedict), fosfatasa alcalina, cefalina colesterol, turbidez del timol, SGOT y SGPT.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

MACRODANTINA, cápsulas

Posología

Adultos

Indicación	Posología	Duración del tratamiento
Infecciones del tracto urinario no complicadas (incl. las infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical)	50 a 100 mg 4 veces por día	7 días, o 3 días, como mínimo, luego de obtener una muestra de orina estéril.
Profilaxis específica de infecciones del tracto urinario agudas no complicadas causadas por cepas sensibles de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos	50 a 100 mg en una dosis única a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.
Profilaxis de infecciones del tracto urinario asociadas a	50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.

catéter vesical		
Cistitis y cistouretritis no complicadas	100 mg cada 6 horas	7 días
Tratamiento de bacteriuria asintomática	100 mg cada 6 horas	3 días
Profilaxis antibiótica por trastornos anatómicos o funcionales del tracto urinario	50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.
Profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico o incontinencia urinaria	50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.

- No superar una dosis de 400 mg/día.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazadas

Indicación	Posología	Duración del tratamiento
Cistitis y cistouretritis no complicadas	100 mg cada 6 horas	10 días
Tratamiento de bacteriuria asintomática	100 mg cada 6 horas	7 días
Tratamiento de infecciones del tracto urinario	100 mg cada 6 horas	10 días

- Dada la posibilidad de anemia hemolítica debido a la inmadurez de los sistemas de enzimas eritrocitarias (inestabilidad del glutatión), el fármaco está contraindicado en las pacientes embarazadas a término (38-42 semanas de gestación), durante el parto y el trabajo de parto, o cuando el inicio del parto es inminente (ver la sección Contraindicaciones).
- No superar una dosis de 400 mg/día.

Población pediátrica

Indicación	Posología	Duración del tratamiento
Infecciones del tracto urinario no complicadas (incl. las infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical)	≥ 12 años y con más de 40 kg de peso corporal: 50 mg 4 veces por día	7 días, o 3 días, como mínimo, luego de obtener una muestra de orina estéril
Profilaxis específica de infecciones del tracto urinario agudas no complicadas causadas por cepas sensibles de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos	≥ 12 años: 50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.
Profilaxis de infecciones del tracto urinario asociadas a	≥ 12 años: 50 a 100 mg en una única dosis a	De acuerdo con el criterio médico.

catéter vesical	la noche.	
Profilaxis antibiótica por trastornos anatómicos o funcionales del tracto urinario	≥ 12 años: 50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.
Profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico o incontinencia urinaria	≥ 12 años: 50 a 100 mg en una única dosis a la noche.	De acuerdo con el criterio médico.

- MACRODANTINA, cápsulas está contraindicada en los niños menores de 12 años.
- No superar la dosis de 7 mg/kg/día o de 400 mg/día en los pacientes pediátricos.

Método de administración

- Para uso oral únicamente.
- Administrar junto con las comidas para mejorar la absorción e incrementar la tolerancia gastrointestinal. Es muy importante completar el tratamiento recomendado, y respetar la dosis y la duración; omitir dosis o no completar el tratamiento puede disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar la probabilidad de desarrollar resistencia.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. NIMESULIDA

Radicado : 20191008332

Fecha : 18/01/2019

Interesado : Exeltis

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Mayo de 2019 al interesado Exeltis con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto nimesulida (concepto. Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.9., Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.6).

3.3.2. ALCOHOL GEL

Radicado : 20191035458

Fecha : 27/02/2019

Interesado : Asepsis Products de Colombia S.A.S Proasepsis S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información de si existe una norma vigente que hable acerca de si el alcohol gel utilizado en instituciones de salud debe tener un registro INVIMA como medicamento o dispositivo médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

3.3.3. GEL PARA CUIDADO ORAL

Radicado : 20191042838

Fecha : 08/03/2019

Interesado : Baker McKenzie

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si el producto Gel para el cuidado oral, es considerado en categoría de Medicamento. En caso contrario, por favor aclarar cual es la categoría de este medicamento.

En norma farmacológica 13.2.1.0.N10 se establece que las pastas dentífricas y los enjuagues bucales se registrarán como medicamentos, cuando contengan sales de flúor que superen las 1500 ppm o triclosán por encima de 1210 ppm. Este producto contiene 900 ppm, por tanto, no debe ser considerado medicamento, y en sus indicaciones de uso no está permitido la reivindicación de propiedades terapéuticas.

- Aclarar cual es el trámite o proceso que debe ser realizado y ante cual Dirección del INVIMA debe ser presentado este producto.

El producto de la referencia debe tramitarse ante la Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

3.3.4. PIRFENIDONA

Radicado : 20193002029
Fecha : 14/03/2019
Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la clasificación del principio activo Pirfenidona, por cuanto de acuerdo a la clasificación ATC/DDD Index 2019 de la Organización Mundial de la Salud, este principio activo esta clasificado como inmunosupresor, sin embargo en las normas farmacológicas de Colombia se encuentra clasificado en la categoría OTROS del sistema 16. Respiratorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.5. FISOPRED

Expediente : 224439
Radicado : 2017177914
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contienen Fosfato sódico de Prednisolona equivalente a 0.1g de Prednisolona

Forma farmacéutica: Solución

Posología y grupo etario:

La dosis de FISOPRED ® debe ser individualizada de acuerdo con la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Las dosis no deberán excederse y todos los pacientes deberán ajustarse a la dosis bajo un estricto control médico.

La dosis inicial de FISOPRED ® para adultos varía entre 5 y 60 mg/día, dependiendo de la indicación y es administrado generalmente en dosis única después del desayuno o dosis doble días alternos (un día sin corticoide y al segundo día con una dosis doble).

Algunos especialistas recomiendan administrar a los niños entre 0.14 y 2 mg/kg o 40-60 mg/m², por día, en dosis única o dosis doble en días alternos. La prescripción de corticosteroides en días alternos se utiliza en los niños para tratar de disminuir el riesgo de retardo de crecimiento. Este esquema de días alternos sólo se debe considerar después de controlar la enfermedad inflamatoria aguda por dosis altas de corticosteroides, y solo cuando durante el descenso de la inflamación no se observe efecto de rebote.

Sin embargo, los principales parámetros para determinar la dosis en niños, siguen siendo la enfermedad, su severidad y la respuesta del paciente. Por lo tanto, en afecciones severas pueden requerirse dosis altas al inicio, mientras que en situaciones leves las dosis pueden ser menores. La dosis inicial deberá ser mantenida o ajustada hasta obtener una respuesta satisfactoria. Después de observar una respuesta favorable, se deberá determinar la dosis de mantenimiento mediante pequeñas disminuciones progresivas de la dosis inicial hasta encontrar la dosis mínima capaz de mantener una respuesta clínica favorable. La exposición del

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente a situaciones de estrés ajenas a cualquier enfermedad existente, pueden requerir dosis mayores de FISOPRED®. Si el fármaco va a discontinuarse después de un tratamiento prolongado, la dosis deberá disminuirse en forma gradual.

Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

Pacientes pediátricos

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia Renal

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del inserto del producto en el ítem de posología y grupo etario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20191044505

Fecha : 12/03/2019

Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior

“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:

- *Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico*
 - *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
 - *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41, que indica:

“ARTICULO 41. CAMBIO DE POSTURA. Cuando la Sala, producto de las solicitudes efectuadas por los interesados o de oficio, modifique su postura técnica con respecto a un asunto en particular, deberá motivar al detalle las razones en que sustente dicho cambio”
- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
 - Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
 - Lactancia
 - Insuficiencia hepática renal

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Asma bronquial / hipercapnia
- Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solicitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
 - Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
 - Interacción con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
 - Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbupina, buprenorfina, pentazocina)
 - Ocurrencia de convulsiones
 - Metabolismo a través del CYP2D6
 - Interacción con drogas serotoninérgicas
 - Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada
- En relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglicemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas

- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zal diar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.2. TAMOXIFENO

Radicado : 20191052353
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplasico y No es un Citostatico”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cancer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.3. CAMPTOSAR® 100MG/ 5ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 207609
Radicado : 20181214500
Fecha : 18/10/2018

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 20mg de Irinotecán Clorhidrato Trihidrato

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 las indicaciones y posología para el producto de la referencia, la cual consideramos deban ajustarse únicamente a lo relacionado con cáncer de colon.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.4. LEVOTIROXINA SÓDICA 100 µG TABLETAS

Expediente : 19974623
Radicado : 20181072080 / 20191028697
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos contemplar la posibilidad de que el estudio de Protocolo de Bioequivalencia para el producto Levotiroxina sódica 100 µg tabletas, aun siendo una molécula de índice estrecho terapéutico se evalúe con rangos de aceptación de 80.0-125.0%

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.5. BROXIUM

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494 / 20181228079

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.1.6.1 SEM, en el sentido de indicar la condición de venta para el producto de la referencia:

Condición de venta: Venta con fórmula médica

En caso de requerirse aprobación de inserto e IPP, el interesado debe allegar estos documentos ajustados a concepto de Acta No. 13 de 2019 numeral 3.1.6.1, junto con la solicitud de registro sanitario.

3.4.6. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185

Radicado : 2017118277 / 20181216138

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.1.6.2 SEM, en el sentido de indicar la condición de venta para el producto de la referencia:

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado debe allegar el inserto y la IPP, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 numeral 3.1.6.2 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, junto con la solicitud del Registro Sanitario.

3.4.7. ZORVOLEX®

Expediente : 20124047

Radicado : 2017028776 / 20181077121/ 20181231746

Fecha : 13/11/2018

Composición: Cada capsula contiene 18mg de Diclofenaco ácido
Cada capsula contiene 35 mg de Diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.6 SEM, en el sentido de indicar que es de la siguiente manera y no como está en dicha acta:

Composición: Cada capsula contiene 18mg de Diclofenaco ácido
Cada capsula contiene 35 mg de Diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones:

Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones:

Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con ácido acetilsalicílico reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con Zorvolex, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe discontinuar inmediatamente Zorvolex.

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex®, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex® junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex®, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de ácido acetilsalicílico. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la ácido acetilsalicílico, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la ácido acetilsalicílico. El uso de la ácido acetilsalicílico en pacientes con asma sensible a la ácido acetilsalicílico se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a ácido acetilsalicílico en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con esta forma de sensibilidad a la ácido acetilsalicílico y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente

Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$ en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico
Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día*
N = 216

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Placebo*****N = 106**

Edema	33%	32%	
Náusea	27%	37%	
Dolor de cabeza	13%	15%	
Mareo	10%	16%	
Vómito	9%	12%	
Constipación	8%	4%	
Prurito	7%	6%	
Flatulencia	3%	2%	
Dolor en las extremidades	3%	1%	
Dispepsia	2%	1%	

*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas (≥2%) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis*

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg	Placebo
N=202		
N=103		
Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Flatulencia 2% 0

Hipertensión 2% 1%

* Reacciones adversas que se produjeron en >2% de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas (≥2%) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg

N=601

Infección del tracto respiratorio superior 8%

Dolor de cabeza 8%

Infección del tracto urinario 7%

Diarrea 6%

Nasofaringitis 6%

Náusea 6%

Constipación 5%

Sinusitis 5%

Osteoartritis 5%

Tos 4%

Incremento de la Alanina Aminotransferasa 4%

Dolor de espalda 3%

Dispepsia 3%

Procedimientos dolorosos 3%

Bronquitis 3%

Hipertensión 3%

Dolor abdominal superior 3%

Influenza 3%

Artralgia 3%

Contusión 3%

Vómito 3%

Malestar abdominal 2%

Incremento de la Aspartato Aminotransferasa 2%

Mareo 2%

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Caída 2%

Dolor Abdominal 2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Acta No. 14 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Ácido acetilsalicílico

Cuando se administra con ácido acetilsalicílico, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y ácido acetilsalicílico generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto allegado mediante Radicado No. 2017028776 y la Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776 deben ajustarse al presente concepto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.8. FORXIGA 10 MG

Expediente : 20067183

Radicado : 20181119524 / 20191027887

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.3 mg de Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato, equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

CONCEPTO: La Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019, numeral 3.1.9.2. SEM, en el sentido de señalar que las precauciones y advertencias del producto son como aparecen a continuación, y no como en el Acta mencionada:

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

3.4.9. GENTAL® 2G/52.6ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20155016
Radicado : 20181246315

Composición:

Cada mL de Gemcitabina solución concentrada para Infusión contiene Gemcitabina Clorhidrato, equivalente a 38mg de Gemcitabina (2 g/52.6 mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.1.6.1 SEM, en el sentido de indicar que la información farmacológica es la siguiente y no como allí consta.

Composición: 1mL de Gemcitabina Solución Concentrada para Infusión contiene Gemcitabina Clorhidrato, equivalente a 38mg de Gemcitabina (2 g/52.6 mL).

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de vejiga metastásico o localmente avanzado en combinación con cisplatino; tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma del páncreas en metástasis o localmente avanzada; en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzada o metastásico (NSCLC); en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario con metástasis o localmente avanzado, en combinación con Carboplatino en pacientes con recaída de un intervalo sin recurrencia de la enfermedad de al menos 6 meses después del tratamiento con platino; La Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que ha recaído después de Quimioterapia adyuvante / neoadyuvante. La quimioterapia previa debería haber incluido una antraciclina, a menos de que esté clínicamente contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica: La Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como se manifiesta por la leucopenia.

Trombocitopenia y anemia:

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben controlarse antes de cada dosis para detectar plaquetas, Recuentos de leucocitos y granulocitos. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta una depresión de la médula ósea inducida por fármacos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no produce una reducción de la dosis y raramente en discontinuación de la misma.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar deteriorándose después de la administración de Gemcitabina. En pacientes con alteración de la función

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la médula ósea, el tratamiento debe empezar con cautela. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de médula ósea acumulada debe considerarse la supresión cuando el tratamiento con Gemcitabina se administra junto con otros fármacos citotóxicos.

Insuficiencia Hepática y Renal:

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada, ya que no hay información suficiente de estudios clínicos para permitir recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepáticas concurrentes o una preexistente historial médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la Insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluidas las pruebas virológicas) debe ser realizada periódicamente.

Radioterapia concomitante: La Radioterapia concomitante (administrada en conjunto o con ≤ 7 días de diferencia): se ha notificado toxicidad

Vacunas en vivo: La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con Gemcitabina.

Sistema nervioso:

Se ha informado en pacientes con Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (PRES) consecuencias en pacientes que reciben Gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Hipertensión aguda y actividad convulsiva fueron reportadas en pacientes con este síndrome aunque otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera también pueden estar presentes. La Gemcitabina debe suspenderse permanentemente y deben ser llevados a cabo medidas de apoyo, incluyendo control de la terapia de la presión arterial y anticonvulsiones si se desarrolla PRES durante la terapia.

Cardiovascular:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina, debe tenerse especial cuidado con pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Síndrome de Fuga Capilar:

El Síndrome de Fuga Capilar se ha notificado en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Esta condición es tratable si se reconoce precozmente y se maneja de manera apropiada, pero casos fatales han sido reportados. La condición implica hiperpermeabilidad capilar sistémica durante el cual el fluido y las proteínas el espacio intravascular se filtran hacia el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, Hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar.

La Gemcitabina debe ser discontinuada y se deberán tomar medidas de apoyo si se desarrolla el síndrome de fuga capilar durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Efectos Pulmonares:

A veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se han notificado en Asociación con la terapia con Gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos se desarrollan, se debe considerar la interrupción del tratamiento temprano con Gemcitabina. El uso de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal:

Síndrome urémico hemolítico: Los hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) fueron raramente informados (datos posteriores a la comercialización) en pacientes que recibieron Gemcitabina. Este Síndrome, es un trastorno potencialmente mortal, por lo que a los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, Creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre, o LDH deberá ser suspendida la Gemcitabina. La insuficiencia renal puede no ser reversible por lo que se debe interrumpir el tratamiento y la diálisis.

Fertilidad:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de fertilidad, la Gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con Gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con Gemcitabina.

Sodio:

Gemcitabina 200 mg Concentrado de solución para infusión contiene un máximo de 2.4 mg Sodio (<1mmol) por vial.

Gemcitabina 1 g Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 12.1 mg Sodio (<1 mmol) por vial.

Gemcitabina 2 Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 24.2 mg de Sodio por vial.

Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de Gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en los resultados de estudios y el mecanismo de acción de la Gemcitabina en animales, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres que no embaracen durante el tratamiento con Gemcitabina y advertir a su médico de cabecera inmediatamente, si esto ocurre después de todo.

Amamantamiento

No se sabe si la Gemcitabina se excreta en la leche materna pero los efectos adversos sobre el niño lactante no pueden ser excluidos. La lactancia debe interrumpirse durante la terapia de Gemcitabina.

Fertilidad:

En estudios de fertilidad, la Gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con Gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con Gemcitabina.

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, se ha informado que la Gemcitabina causa somnolencia de leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos al momento de conducir o manejar maquinaria, hasta que se establezca que no se vuelven somnolientos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a los medicamentos más comúnmente informadas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina incluye: náuseas con o sin vómitos, transaminasas hepáticas elevadas (AST / ALT) y fosfatasa alcalina, reportada en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria reportada en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea reportada en 10-40% de los pacientes (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupciones alérgicas en la piel se producen en aproximadamente el 25% de los pacientes y están asociados con picazón en el 10% de los pacientes.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas se ven afectadas por la dosis, la velocidad de infusión e intervalos entre dosis. Las reacciones adversas limitantes de la dosis son reducciones en el recuento de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Datos de ensayos clínicos:

Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1 / 10$), Comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$), Muy Raras ($< 1 / 10.000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de Seriedad decreciente.

Clase de Órganos	Agrupación de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común: Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%). La supresión de la médula ósea suele ser de leve a moderada y en su mayoría afecta el recuento de granulocitos; Trombocitopenia y

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Anemia Común: Neutropenia febril Muy raro: Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro: Reacción Anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común: Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Común: Dolor de cabeza, insomnio y Somnolencia Poco común: Accidente cerebrovascular Muy raro: Síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardiacos	Poco común: Arritmias, predominantemente supraventriculares e insuficiencia cardiaca Raro: Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raro: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión Muy raro: Síndrome de fuga capilar
Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común: Disnea: generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Común: Tos y rinitis Poco común: Neumonitis intersticial y Broncoespasmo: Generalmente leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral Raro: Edema pulmonar y Síndrome de dificultad respiratoria en adultos
Trastornos Gastrointestinales	Muy común: Vómitos y Náuseas Común: Diarrea, Estomatitis, ulceración de la boca, y Estreñimiento Muy raro: Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy común: Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y alcalina fosfatasa

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Común: Aumento de la bilirrubina Poco común: Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Raro: Aumento de gamma-glutamyl Transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común: Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito, Alopecia Común: Comezón y sudoración Raro: Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y piel bullosa. Erupciones, Ulceración, Vesícula y dolor en la formación, escalado Muy raro: Necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson
Desórdenes del Tejido muscular-esquelético y conectivo	Común: Dolor de espalda y Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy común: Hematuria y proteinuria leve Poco común: Insuficiencia renal y Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy común: Síntomas parecidos a la influenza: los síntomas más comunes son fiebre, Dolor de cabeza, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. Tos, rinitis, Malestar, transpiración y dificultades para dormir, Edema / edema periférico, incluido el edema facial. El edema es generalmente reversible después de suspender el tratamiento. Común: Fiebre, Astenia y escalofríos Raro: Reacciones en el lugar de inyección - principalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en procedimientos	Raro: Toxicidad por radiación y Recuperación de la radiación

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso combinado en cáncer de mama: La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente neutropenia aumenta cuando se usa Gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento en estas reacciones adversas no se asocia con una mayor incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren con mayor frecuencia cuando la Gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, generalmente se resuelve después del primer ciclo.

Eventos Adversos Grados 3 y 4				
Paclitaxel versus Gemcitabina + paclitaxel				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo Paclitaxel (N=259)		Brazo Gemcitabina + Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
No de Laboratorio				
Neutropenia Febril	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Fatiga	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Diarrea	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Neuropatía Motora	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Neuropatía Sensorial	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***La neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12.6% de los pacientes en el brazo combinado y 5.0% de pacientes en el brazo de paclitaxel.**

Uso combinado en Cáncer de Vejiga:

Eventos Adversos Grados 3 y 4				
MVAC* versus Gemcitabina + cisplatino				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo MVAC (N=196)		Brazo Gemcitabina + Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No de Laboratorio				
Nausea y Vómito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

* Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino

Uso combinado en cáncer de ovario:

Eventos Adversos Grados 3 y 4		
Carboplatino versus Gemcitabina + Carboplatino		
	Número de Pacientes (%)	
	Brazo Carboplatino	Brazo Gemcitabina + Carboplatino

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(N=174)		(N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Neutropenia	19(10.9)	2(1.1)	73(41.7)	50 (28.6)
Trombocitopenia	18(10.3)	2(1.1)	53(30.3)	8 (4.6)
Leucopenia	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9 (5.1)
No de Laboratorio				
Hemorragia	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0
Neutropenia Febril	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0
Infección sin Neutropenia	0(0.0)	0(0.0)	0	1(0.6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en el brazo de combinación que con el agente único Carboplatino en la notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Radioterapia

Concurrente (administrado en conjunto o ≤ 7 días de diferencia) - Toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, incluida la dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina,

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido diana y volumen objetivo. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que la Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante.

En una sola prueba, donde Gemcitabina a una dosis de 1.000 mg/m² se administró concurrentemente para hasta 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica, a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, toxicidad significativa en forma de grave y mucositis potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis se observó, especialmente en pacientes que reciben grandes volúmenes de radioterapia (Volúmenes mediano de tratamiento: 4.795 cm³). Estudios hechos posteriormente, han sugerido que es factible administrar Gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible, como en un estudio de fase II en cáncer de pulmón no microcítico, donde se aplicaron dosis de radiación torácica de 66 Gy concomitantemente con Gemcitabina (600 mg/m², cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m², dos veces) durante 6 semanas. el régimen óptimo para la seguridad de la administración de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación no tiene aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores

No concurrente: (dado > 7 días de diferencia) - El análisis de los datos no indica cualquier toxicidad potenciada cuando se administra Gemcitabina mas de 7 días antes o después de la radiación , que no sea recuperación de radiación. Datos sugieren que la Gemcitabina se puede iniciar después de que los efectos agudos de la radiación se ha resuelto o al menos una semana después de la radiación.

Se ha informado sobre lesión por radiación en tejidos específicos (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con ambos uso concurrente y no concurrente de la Gemcitabina.

Otros

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Gemcitabina solo debe ser recetada por un médico cualificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer

Posología recomendada:

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada para Gemcitabina es de 1,000mg / m², dada por 30-infusión minuto. La dosis debe administrarse en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se administra en un dosis recomendada de 70 mg /m² el día 1 después de la Gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas se repite. Dosificación reducción con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30-infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez a la semana para subir a 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basada sobre el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30-infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Este ciclo de 4 semanas es entonces repetido. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede ser aplicado en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.250 mg / m² de superficie corporal área administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de la ciclo de tratamiento (21 días). Reducción de dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

El cisplatino se ha utilizado a dosis entre 75-100 mg /m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso combinado

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, se recomienda utilizar paclitaxel (175mg/m²) administrado el día 1 durante aproximadamente 3 horas como una infusión intravenosa, seguida de Gemcitabina (1.250mg/m²) como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo. Se puede aplicar una reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo basado en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Pacientes debe tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ / l) antes a la iniciación de la combinación de Gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovarios

Uso combinado

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizar Gemcitabina 1,000mg/m² administrada los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo como una infusión intravenosa de 30 minutos. Después de Gemcitabina, carboplatino se dará en el día 1 de acuerdo con un área objetivo bajo curva (AUC) de 4,0 mg /mlmin. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo de toxicidad y modificación de la dosis debido a la toxicidad
modificación de la dosis debido a toxicidad no hematológica.

Examen físico periódico y controles de la función renal y hepática debe hacerse para detectar toxicidad no hematológica. Reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentada por el paciente. En general, para severos (Grado 3 o 4) toxicidad no hematológica, excepto náuseas /vómitos, terapia con Gemcitabina debe ser retenida o disminuida dependiendo de la juicio del médico tratante. Las dosis deben ser retenidas hasta la toxicidad se ha resuelto, en opinión del médico.

Para el ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia combinada, consulte el Resumen correspondiente de características de producto.

Modificación de la dosis debido a toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado antes de cada dosis para conteos de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un absoluto recuento de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ / l) y recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶ / l) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo

Se deben realizar modificaciones de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo de acuerdo con las siguientes tablas:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
>1000	y	>100.000	100
500 - 1000	o	50.000 – 100.000	75
<500	o	< 50.000	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo antes del el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 500 ($\times 10^6 / l$) y la plaqueta el recuento llega a 50.000 ($\times 10^6 / l$).

La modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, dada en combinación con carboplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
≥ 1200	y	>75,000	100
1,000 –< 1,200	o	50,000 – 75,000	75
700 - < 1,000	Y	$\geq 50,000$	50
< 700	o	< 50,000	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).



Modificación de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino

Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
>1.500	y	$\geq 100,000$	100
1,000 – 1,500	o	75,000 – 100,000	50
< 1.000	o	<75,000	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).

Modificaciones de dosis debidas a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones

La dosis de Gemcitabina debe reducirse al 75% del ciclo original dosis de inicio, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6 / l$ durante más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6 / l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25,000 \times 10 / l$
- Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radiado No. 20181246315.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

**3.4.10. APRONAX® 275 mg
APRONAX® 550 mg**

Radicado : 20191002803

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 SEM, numeral 3.4.2., en el sentido de especificar que la posología es la siguiente:

Nueva Dosificación:

Apronax 275mg tabletas y cápsulas: 1 tableta recubierta o capsula de 275mg cada 6 – 8 horas o 1 tableta cada 12 horas. La dosis máxima diaria no debe exceder 1100mg (4 tabletas/cápsula).

Apronax 550mg tabletas: 1 tableta recubierta cada 24 horas
Para el caso de Apronax 550mg no se reportaría la posología en los empaques por tratarse de un producto de venta bajo formula médica.

Los efectos indeseados se pueden minimizar al usar la dosis mínima efectiva para la menor duración necesaria para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no se debe tomar por más de 10 días, a no ser que el médico lo prescriba de otro modo. Si el dolor o la fiebre persisten o sí cambian los síntomas, es necesario consultar a un médico.

3.4.11. GLICERINA CARBONATADA

Radicado : 20191038093

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 SEM, numeral 3.4.3., en el sentido de especificar que para el producto de la referencia la glicerina es un excipiente (vehículo) y se encuentra incluido en la norma farmacológica 11.2.0.0.N20. Así mismo se corrige la Norma, quedando así:

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CARBONATO DE SODIO	SOLUCIÓN ÓTICA	6,64 g / 100 mL
CARBONATO DE SODIO	SOLUCIÓN ÓTICA	30 mg / 1 mL

Siendo las 16:00 del día 24 de Mayo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 14 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018